

博士論文

CR 画像からの関節リウマチの画像診断支援法に関する研究

Ph.D. thesis

Study on The Computer-Aided Diagnosis for Rheumatoid
Arthritis from A Computed Radiography Image

九州工業大学大学院

工学府 機械知能工学専攻

学籍番号 10584202

氏名 村上 誠一

指導教員 金 亨燮 教授

2018年1月

目次

第1章 序論	
1.1 はじめに	…1
1.2 関連研究	…5
1.2.1 骨構造の特徴量解析法	…5
1.2.2 臓器のセグメンテーション技術	…7
1.2.3 病変の識別法	…10
1.3 研究目的	…13
1.4 論文の構成	…15
第2章 特徴量解析による踵骨 CR 画像からの骨粗鬆症の定量的診断法	
2.1 はじめに	…16
2.2 画像解析手法の概要	…16
2.3 ROI の設定法	…21
2.4 バックグラウンド補正	…22
2.5 フーリエ解析	…23
2.6 線強調フィルタを用いた骨梁領域の強調	…26
2.7 実験	…29
2.7.1 実験環境	…29
2.7.2 評価方法	…30
2.7.3 結果	…31
2.8 考察とむすび	…35
第3章 濃度特徴量解析による手部 CR 画像からの関節リウマチの定量的診断法	
3.1 はじめに	…39
3.2 画像解析手法の概要	…40
3.3 ROI の設定法	…44
3.4 濃度ヒストグラム	…44
3.5 濃度共起行列	…45
3.6 フーリエ解析	…48
3.7 線強調フィルタを用いた骨梁領域の強調	…49
3.8 主成分分析	…51

3.9	判別分析法	…53
3.9.1	線形識別関数	…54
3.9.2	非線形識別関数	…54
3.9.3	識別関数の設計	…55
3.10	実験	…58
3.10.1	実験環境	…58
3.10.2	性能評価	…59
3.10.3	実験結果	…60
3.11	考察とむすび	…68
第4章	Multi Scale Gradient Vector Flow (MSGVF) Snakes 法に基づく く手部 CR 画像からの指骨の自動セグメンテーション法	
4.1	はじめに	…74
4.2	画像解析手法の概要	…75
4.2.1	軟部陰影除去処理	…76
4.2.2	指骨領域の粗抽出法	…78
4.2.2.1	指骨領域の抽出	…79
4.2.2.2	水平投影データによる関節の推定	…80
4.2.2.3	注目指骨領域の粗抽出	…82
4.2.3	MSGVF Snakes による詳細な指骨領域の抽出	…83
4.2.3.1	MSGVF Snakes	…85
4.2.3.2	B-スプライン	…87
4.3	実験	…88
4.3.1	実験環境	…88
4.3.2	性能評価	…89
4.3.3	実験結果	…89
4.4	考察とむすび	…95
第5章	Deep Convolutional Neural Network に基づく手部 CR 画像 からの骨びらんの自動識別法	
5.1	はじめに	…100
5.2	画像解析手法の概要	…102
5.2.1	ROI の自動設定法	…103
5.2.2	学習画像データ	…104
5.2.3	DCNN	…105
5.2.3.1	畳込み層	…108

5.2.3.2	プーリング層	…108
5.2.3.3	全結合層	…110
5.2.4	学習	…111
5.2.5	ドロップアウト	…112
5.2.6	転移学習	…112
5.3	実験	…115
5.3.1	開発環境	…115
5.3.2	性能評価	…116
5.3.3	実験方法	…116
5.3.3.1	識別器の識別性能	…116
5.3.3.2	提案法の識別性能	…117
5.3.4	結果	…118
5.3.4.1	識別器の識別性能	…118
5.3.4.2	提案法の識別性能	…119
5.4	考察とむすび	…120
第6章	考察	…123
第7章	結論	…128
	参考文献	…131
	謝辞	
	付録	

第 1 章 序論

1.1 はじめに

20 世紀末近くに発明されたコンピュータ技術は、現在に至るまで性能・機能の向上と適用範囲の拡大へと発展を続け、自動車、船舶、航空機、高層ビル、原子力、材料開発などの様々な産業分野の発展に寄与している。近年では、深層学習(Deep Learning)を中心とした人工知能(Artificial Intelligence : AI)の発展は目覚ましく、2016 年に「アルファ碁(AlphaGo)」が、囲碁界のトップ棋士に勝利したことは、世界に大きな衝撃を与え、大きく注目されている。今後、深層学習を中心とした AI は、識別・予測の精度が向上することによって適用分野がさらに広がり、かつ、複数の技術を結合することにより、実用化に求められる機能が充足される見込みである。これらの高度なコンピュータ技術は、医療分野への発展にも大きく貢献している。

一方、近年我が国では高齢化が進み、医療分野では患者の社会復帰を目的とし、生活の質(Quality of Life : QOL)を重視した低侵襲で高精度の治療技術が開発され、その発展は高度なコンピュータ技術により支えられている。特に、外科手術においては、内視鏡手術支援ロボット da Vinci®(Intuitive Surgical 社)に代表される手術支援ロボット[1,2]や術前の CT(Computed Tomography)や MRI(Magnetic Resonance Imaging)の画像を用いた画像誘導におけるナビゲーション手術[3]、放射線治療においては、CT, MRI, PET(Positron Emission Tomography)から得られた数百枚の高精細画像による画像誘導放射線治療(Image Guided Radiotherapy : IGRT)[4]やコンピュータシミュレーションを駆使した強度変調放射線治療(Intensity Modulated Radiotherapy : IMRT)[5,6]は既に臨床応用され、大きな成果を挙げている。特に、画像誘導を用いた検査や治療は放射線治療のみにとどまらず、血管造影による脳血管および心臓血管の治療や確定診断を付けるための生検検査などにも応用されている。今やコンピュータ技術は、医療を支える基盤技術であり、両者の融合により高精度の新しい装置や術式が生まれ、低侵襲で高精

度かつ安全性の高い医療技術の発展が期待される。これらの発展は、コンピュータ技術により大きく前進した医用画像工学分野の大きな功績であるといえる。特に、病気の早期発見、経過観察、治療効果判定および治療方針の決定に、画像診断は必要不可欠であり、撮影装置より得られた生体内情報を正確に画像化し、精度の高い診断結果を得ることが必要となる。

日常診療において、体内を可視化できる画像診断に寄せられる期待は大きく、画像診断機器や画像処理の発展に伴い、診断精度を向上させる目的で高精細画像や多種多様の画像処理を施した画像が提供可能となっている。その反面、CT、MRI、PET およびデジタル単純 X 撮影装置の進歩により、二次元から、三次元、四次元画像へ広がり始め、発生する画像数も莫大な量となり、医師は限られた時間内に病変を見落とすことなく読影することが要求され、負担が著しく増加している [7]。また、従来の画像診断方法において、病変の見落としや判断ミスは 20[%]から 30[%]程度あることが報告[8,9]され、医師の負担が増せば、見落としもさらに増加することが推測される。

この問題を解決するためには、短時間で正確な画像診断法の開発が必須であり、医師の業務をコンピュータにより支援するコンピュータ支援診断(Computer-Added Diagnosis : CAD)システムの開発が急務となっている。ここでいう CAD とは、医用画像に対してコンピュータで定量的に解析された結果を「第 2 の意見」として利用する診断方法であり、自動診断システムではないことに注意が必要である。

前述した問題を解決するため、多くの研究機関の工学者、医師および医療従事者による CAD の研究が盛んに行われているが、その対象部位の多くは、検査頻度の高い乳房[10,11]や胸部[12,13]であったが、近年では身体的な重要度の高い脳[14,15]や、がんの頻度の高い肝臓[16,17]、大腸[18,19]などでも盛んに研究が行われるようになってきている。一方で、日常診療でスクリーニング検査として用いられる骨撮影においては、CAD の開発が遅れている領域である。骨領域の診断は、主に単純 X 線検査が用いられ、骨折から腫瘍まで多岐にわたりスクリ

ーニング検査として使用されている。中でも、関節リウマチの診断、経過観察および治療効果判定における単純X線検査の役割は大きい[20]。

関節リウマチ[21]は難治性の疾患の一つで、あらゆる年齢で起こる慢性、自己免疫性、炎症性の関節疾患であり、病因については未だ不明である。この病気は、男性に比べ女性で発症しやすく、我が国では、約60万人がこの病気に罹患し苦しんでいる。関節リウマチは、病態早期に手や足の関節に発症することが多く、病態が進行すると全身の関節破壊が起こり、日常生活に重篤な支障を来し、患者のQOLを著しく阻害し、一度発症すると完治することは困難であると考えられてきた。しかし、近年開発された生物学的製剤などの新しい薬剤を、病態早期に使用することで痛みなどの症状の緩和や病態進行の抑制に画期的な効果が認められ、関節リウマチの早期発見、早期治療が臨床上、重要課題となっている[22-24]。

関節リウマチの診断は、米国リウマチ学会(American College of Rheumatology)や欧州リウマチ学会(European League Against Rheumatism)の診断基準に従い、臨床所見、血液検査およびX線画像診断により総合的に行われている[21,25]。特に、X線画像診断は、関節リウマチの病態を視覚的に捉えることができるため、診断、経過観察および治療効果判定において主要な役割をなしている。

関節リウマチの進行に関連する主要な画像所見は、骨構造の破壊を反映する骨びらん、関節腔の狭小化、関節周囲の骨粗鬆症および全身の骨粗鬆症である。特に、骨びらんの存在は、活動性の高い関節リウマチを示唆するため、骨びらんの評価は非常に重要である。

単純X線写真を用いた評価方法には、関節リウマチの特徴的な画像所見である手や足の関節に起こる関節近傍の骨粗鬆症、骨びらんおよび関節裂隙の狭小化などの病態を医師が主観的に評価するLarsen分類[26]、Sharp分類[27]が臨床で広く用いられている。

しかし、これらの方法は、観察する関節数が多く、病態変化も軽微なことが多いため読影が難しく、新たに出現した病巣や増悪した病巣

を正確に読影するには多くの時間と労力を必要とする。また，病態を医師が主観的に評価するため，観察者間の変動や観察者内の変動も大きく，再現性に欠ける[28]。従って，日常診療において，主観的評価のみで正確に診断することは難しく，定量的評価方法の開発が望まれているが，未だ確立された定量評価法がないのが現状である。

本論文では，コンピュータによる関節リウマチの画像診断支援を目的とし，単純 X 検査装置に属する CR(Computed Radiography)装置で撮影した CR 画像から，全身性および関節近傍の骨粗鬆症を検出するための定量診断法と骨びらんの自動識別法について 3 つの課題を取り上げ，その定量的解析方法について述べる。

第一に，全身性および局所性の骨粗鬆症を評価するため特徴量解析を用いた定量診断法について述べ，第二に解析対象領域を抽出するためのセグメンテーション技術について述べる。最後に，深層畳み込みニューラルネットワーク(Deep Convolutional Neural Network : DCNN) [29,30] に基づく手部CR画像からの骨びらんの自動識別法について述べるとともに，臨床における関節リウマチ診断への有益性について考察する。

1.2 関連研究

現在、全ての医用画像診断機器がデジタル化されたことにより、様々な画像処理が応用され、高精細で高品質の画像が得られるようになり、診断領域において画像診断の果たす役割は益々大きくなっている。特に、病変の検出、経過観察、手術ナビゲーション、画像誘導検査などその利用は多岐に渡る。また、科学的な根拠に基づく医療の提供が求められるようになり、より定量的な画像診断法の確立が大きな課題となっている。近年に見られるコンピュータの演算速度やグラフィックス性能の向上と、それに伴うソフトウェアの目覚ましい発展により、医用画像処理技術は、画像診断の精度向上、手術の安全性・正確性の向上および業務負担の軽減に多大な貢献を果たしている。特に、最近の深層学習を中心とした AI の発展は、現在の医療が抱えている多くの問題を解決する技術として期待されている。

一方で、本論文で対象とする関節リウマチの治療については、生物製剤などの開発により画期的な発展を遂げている反面、病態を評価、診断する方法は、依然として医師の主観評価に頼る方法が日常診療で用いられており、病態早期における関節リウマチの病態変化は、軽微なことが多く、経験のある医師においても検出が難しいとされている [28]。従って、定量評価方法の確立が急務になっており、いくつかの研究成果が報告されているが、いずれの方法も実用レベルに達していない。

本節では、医用画像を用いた病変検出のための骨構造の特徴量解析法、臓器のセグメンテーション技術、病変の識別法に関する要素技術の関連研究について述べる。

1.2.1 骨構造の特徴量解析法

骨粗鬆症は、骨量減少と骨微細構造の変化により骨の脆弱化によって起こる疾患である [31]。従って、骨粗鬆症は骨量と骨微細構造の両者を指標として、総合的に診断あるいは治療効果判定をしなければならない。人体の骨は基本的な構造として外表を形成する皮質骨とその内

側にある海綿骨から構成される。骨髄腔を形成する海綿骨は、単純X線写真上に骨梁と呼ばれる線状あるいは網目状パターンとして描出される。骨組織は常に吸収と形成を繰り返す代謝組織であり、海綿骨は骨代謝の変化に応じて骨量が敏感に変動する組織である。それゆえ、骨量の定量評価に関する報告は多く、全骨量、形成量、吸収量を計測することにより、疾患の病態を客観的に評価する試みがなされ、日常診療では確立された手法として骨密度装置による計測が行われている。しかし、解析対象が腰椎や股関節であるため、関節リウマチのように関節近傍に生じる局所的な骨粗鬆症は評価できない。

一方、骨構造の評価法としては、単純X線写真やCTの断層画像を用いた骨のテクスチャ解析法などが報告されている。宮村ら[32]は、単純写真に描出される第2中手骨を解析対象とし、骨構造を定量化する方法として空間周波数解析によるパワースペクトルの指向性に注目し、高速フーリエ変換(Fast Fourier Transform : FFT)によるパワースペクトルを求め、骨構造の指向性を示すDI (Directivity Index)を指標にする手法を提案した。これは、骨梁の網目構造そのものに着目し、パワースペクトルによって計測される座標軸直交方向 (0度および90度方向)へ伸びる星形の指向性をもったスペクトルが、網目構造の劣化によって消失する過程を定量化した方法である。しかし、この手法では軟部組織によって生じる背景トレンド処理を行っていないため軟部陰影の影響を受ける問題がある。高橋ら[33]は、CTで撮影された胸椎を解析対象とし、骨粗鬆症に起因する椎体の圧迫骨折と骨梁の量を自動計測し、骨粗鬆症の指標とすることを提案している。提案法は、椎体を自動認識し、その高さを計測することにより、圧迫骨折は高い精度で検出されるが、骨梁の量は骨梁のCT値を計測した後、ハイドロキシアパタイトの量に変換し、骨構造の劣化を評価するため、CT値のカットオフの設定により骨梁の量が異なることが問題として挙げられる。近藤ら[34]は、腰椎側面CR画像に対し、二次元FFTによる空間周波数解析を用い、画像の濃度変化に依存せず、画像間の比較が可能な規格化パワー積分値[35]を用いて骨構造を評価する方法を提案した。提案法は、31種類の

バンドパスフィルターによる周波数解析の特徴量を計測するが、解析対象となる腰椎側面画像は被写体の厚さの違いにより、被写体から生じる散乱線の影響を強く受けるため、散乱線の増減により画像内のボケが異なり、結果として骨梁の周波数が変動する欠点がある。Benhamouら[36]は、踵骨の単純X線写真を解析対象とし、骨梁評価にフラクタル解析を適用し、骨粗鬆症の指標とする手法を提案した。この手法は、36方向について方向性フラクタル解析を行い、各方向の平行線を計測し、ハースト指数を推定した後、フラクタル次元を算出する方法である。この手法は、解析に使用する二値画像の閾値の設定により骨粗鬆症の検出感度が異なることが問題となる。

骨びらんの特徴量抽出では、Birdら[37]が指骨のMRI画像に対し、骨びらんの体積を計測することを試みているが、手動による計測のため計測者間の変動が大きく、専門医の主観評価と一致せず、その原因を骨びらん境界を推定することの困難さにあると結論づけている。

上記したように骨粗鬆症により骨構造の劣化を定量化する方法が試みられているが、骨構造の変化を簡便に精度よく測定する方法は、未だ開発されていない。自動解析については、骨粗鬆症が病態早期で視覚的に明らかな形態変化を生じないため、その発生場所や病変部と正常部の境界捉えることが難しく、関心領域(Region of Interest : ROI)の設定位置やサイズの決定が困難であり、ROIの自動設定には至っていないのが現状である。

1.2.2 臓器のセグメンテーション技術

セグメンテーションは、CADシステムの開発において根幹を成す技術である。画像のセグメンテーションは、画像内の対象物(特徴を同じにする画素)を抽出する処理である。医用画像分野においても、臓器、骨、血管および腫瘍など特定の対象物の抽出に利用されている。これまでに報告されたセグメンテーション技術の応用分野は多岐に渡り、CT、MRI、PETなどのモダリティ別、肝臓、腎臓、肺、脾臓、心臓などの臓器別に分類することができる。また、モデルを用いる手法、特徴

量に依存する手法など、手法別に分類することができる。

しかし、医用画像分野において、これらの技術は対象物が人体であることから、対象とする臓器や腫瘍一つをとっても多種多様なうえ、個体(患者)の影響を大きく受けるなど一般的な画像を対象としたセグメンテーションに比べて難しいとされている。これを解決するために、多くの研究成果が報告され、近年では自動または半自動でセグメンテーションを行う医用画像アプリケーションソフトウェアも市販されており、その精度向上に期待が寄せられている。この節では、セグメンテーションの要素技術と医用画像への応用例について述べる。

Kass ら[38]が提案した動的輪郭モデルの **Snakes** は、輪郭抽出処理でモデルベースの領域抽出法として広く用いられている。この手法は、頂点とそれを連結するエッジから構成される閉曲線が初期輪郭として与えられると、この曲線が対象領域の輪郭に当てはまるように変形を繰り返し、最終的に輪郭を抽出する。この初期形状から対象領域の輪郭の変形問題を力学的エネルギーの最小化問題として定式化している。**Snakes** の輪郭抽出の精度は、初期の形状や配置に依存するため、初期設定によっては、凹形状へのフィッティングが困難な場合や変形途中で閉曲線の位相構造を変えることができない。このため、二つの対象領域に対し一つの初期輪郭が与えられると対象領域を包合した輪郭が得られる。この問題を解決するために **Snakes** を改良した **T-Snakes**[39]が提案された。**T-Snakes** は、**Snakes** と同様にエネルギー最小化によって一定回数変形を繰り返した後、位相構造を再構築し変形を行う方法で、初期状態とは異なる位相構造を持つ輪郭を抽出することができる。

Snakes の応用例として、Yezzi ら[40]や Xu ら[41]は、GVF(Gradient Vector Flow)を利用した **Snakes** 法を用いた方法や、Tang ら[42]は、MSGVF (Multi Scale Gradient Vector Flow)と B スプラインモデルを勾配ベクトルフローの外力と組み合わせる方法を提案した。MSGVF とは、尺度空間理論に基づき、スケールによって粗くした画像のエッジマップを用い、ベクトル場を表現する手法である。従来の GVF[40,41]はノイズの影響を受けやすく、局所的なベクトル場を形成するという特徴

がある．一方，MSGVF は，粗くした画像から得られるエッジマップを用いることにより，原画像におけるエッジマップに比べ，エッジに集中するベクトルの範囲を広くするため，大局的にベクトル場を形成することができる．この特徴により，Snakes における初期輪郭が抽出対象の輪郭と離れている場合にも対象の輪郭に収束し，また粗くした画像を用いるのでノイズの影響を受けにくく，正確に領域抽出を行うことが可能である．この MSGVF Snakes は，本論文でも指骨のセグメンテーションに応用しており，詳細は第 4 章で述べる．

一方，モデルを用いるセグメンテーション手法の一つとして，Osher ら[43]によって考案された LSM (Level Set Method)を用いた領域抽出の研究が行われている．一般的な Snakes では，境界を表す閉曲線は離散化した点を，定められた順に結んだ多角形として表現されるため領域が分離しても境界線は一つであり，分離した領域に対応する複数の境界線を求めることができない．この問題を解決するため考案された LSM は，画像のみならず，流体力学や計算幾何学など幅広い分野で利用されている．前述した Snakes との最大の違いは，本質的に位相変化が可能な動的輪郭モデルであり，領域の分離，統合を自然な形で表現できる点である．この LSM は，位相変化が可能なことから MRI や CT などの様々な医用画像に適用され，臓器や病変部の抽出に向けた応用研究が盛んに行われている．

次に，セグメンテーション技術の医用画像への応用について述べる．腹部領域のセグメンテーション技術の応用として，Geo ら[44]は，腹部 CT 画像から可変輪郭モデルと濃淡情報に基づき，肝臓の外部輪郭のトレースを行う手法を提案した．Lamecker ら[45]は，腹部 CT 画像に対し，事前に生成した確率的モデルを適用することで肝臓実質領域を抽出した．一杉ら[46]は，多時相の腹部 CT 画像の位置合わせを行い，CT 値分布情報と LSM によって肝臓実質領域を抽出した．Zhou ら[47]は，132 症例の非造影の体幹部 CT 画像を学習画像として肝臓アトラスを作成し，この肝臓アトラスを用いて肝臓実質領域を抽出する方法を提案した．Liu ら[48]は，腹部造影 CT 画像から GVF Snakes を用い，肝臓

の輪郭をトレースする方法を提案した。ツァーガン・バイガルマら[49]は、動的輪郭モデルを応用した三次元可変形状モデルにより、腹部CT画像からの腎臓領域の自動抽出を行った。この方法ではNURBS(Non Uniform Rational B-Spline Surface)曲面を用いて定義した形状モデルを用い、学習画像群よりデータベースを作成し、生成された初期モデルにより、定義されるエネルギー関数を最小化することにより、腎臓領域の自動抽出を可能とした。

脳領域のセグメンテーション技術の応用として、Arimuraら[50]は、LSMを用い、T1強調MR画像に基づき、脳溝と脳室の体積を別々に自動測定する方法を開発した。

骨領域のセグメンテーション技術の応用として、Langsら[51]は、関節リウマチによって生じる関節裂隙の狭小化や骨びらんを定量化するために統計的モデルからなる能動的形状モデル(Active Shape Models : ASM)と画像特徴量を用いた指骨のセグメンテーションを提案した。この方法では初期の関節位置推定は、テクスチャ特徴に基づく局所線形マッピングによって得られ、骨の輪郭は、骨の形状および局所的なテクスチャの統計的モデルからなる能動的形状モデルによって抽出される。

1.2.3 病変の識別法

CAD 開発において識別器の設計は、画像内の病変や良悪性の識別および偽陽性の削除などを目的とする重要な技術である。医用画像分野における病変の識別には、これまで線形判別分析(Linear Discriminant Analysis : LDA)[52,53]、人工ニューラルネットワーク(Artificial Neural Network : ANN)[54]、サポートベクターマシン(Support Vector Machine : SVM)[55]などを用いる手法が多く報告されているが、最近では画像を入力することで特徴抽出と識別を同時に行える DCNN を応用した識別技術が注目を集めている。

この節では、DCNN を医用画像に対する病変識別への応用例について述べる。

近年、DCNN を用いた画像認識の発展は目覚ましく、自然画像を対象とした自動分類に関しては、SVM や ANN などの従来の方
法に対して圧倒的に優れた識別性能を有し、人間の画像識別能力を凌駕していることが画像認識コンテストなどで確認されている[56]。本論文でも第 5 章で述べる骨びらんの識別に DCNN を応用している。

一方、従来の CAD では、病変の識別は病変の特徴を反映した特徴量を手動で設計する必要があり、識別処理において、特徴量と識別器の組み合わせにより性能は大きく影響を受け、設計した特徴量がどれだけ病変を表現できているか把握できない場合が多く、十分なパフォーマンスが得られていない可能性があった。Teramoto ら[57]は、CT 画像と PET 画像に対し、DCNN により肺結節を自動検出する方法を提案した。提案手法は、閾値処理により初期候補陰影を抽出し、DCNN による識別を行い、従来法より偽陽性を低減し、検出感度を大幅に改善した。Miki ら[58]は、歯科用コーンビーム CT から得られる歯画像に対し、DCNN を応用し大災害などの個人特定に役立てる手法を提案した。提案手法は、40 症例から切り出された 1855 枚の歯の画像を学習画像とし、少ないサンプルによって生じる過学習を防ぐ目的で転移学習[59,60]とデータ拡張を採用し、識別器を設計することで最終的に 90[%]を超える感度で歯の種類を識別可能であることを報告している。本論文でも第 5 章で述べる識別器の設計に、過学習を防ぐ目的で転移学習とデータ拡張を採用している。

Gao ら[61]は、自己免疫疾患の診断における上皮細胞の染色パターンの分類で従来の機械学習手法を上回る 97[%]程度の高い分類精度が得られたことを報告し、ICPR(International Conference on Pattern Recognition)が主催する細胞画像分類競技会で高い評価を受けている。Esteva ら[62]は、皮膚鏡検査で得られる画像からの皮膚癌の識別問題で、DCNN による識別精度が 21 名の専門医による診断精度を超えたことを報告している。このように DCNN は、従来の機械学習より優れた性能が得られる可能性が高く、CAD 開発に応用することにより高い識別精度が期待される。しかし、これらの DCNN を用いた研究開発の多

くに共通するのは、大量の教師画像を必要とするため、専門医によってラベル付けする過程が必要なことである。従来の機械学習に対して DCNN でのアプローチでは大規模な学習データが必要な場合が多く、上述した Esteva ら[62]の研究では、約 13 万の画像が学習に用いられている。しかし、医用画像では、個人情報の問題や一般画像のように大量のラベル付きの画像を収集することは困難であるのが現状である。

一方、DCNN による画像認識に関する研究の進歩は目覚ましく、最新の研究では、少ない教師画像でも高い識別性能を持つ、FDCNet[63]、Brain Intelligence 学習モデル[64]および敵対的学習[65]などの新しい手法も報告されており、これらを応用することにより学習データの問題を解決できる可能性もあり、期待を寄せるところである。

1.3 研究目的

本論文では、単純 X 検査装置に属する CR 装置で撮影した画像に対し、関節リウマチ診断支援を目的とした CAD システムの開発を行う。目標とする CAD システムは、全身性および関節近傍の骨粗鬆症を検出するための定量的診断法と骨びらんの自動識別法である。

本論文では、関節リウマチの画像解析を行うため、以下の四つの手法を提案する。

第一手法は、関節リウマチにより起こる全身性の骨粗鬆症を評価するための定量的診断法を提案する。具体的には、踵骨 CR 画像に対し、X 線画像上に網目状パターンとして描出される骨微細構造である骨梁(線)成分の形態情報を定量化するため、フーリエ解析を用いたテクスチャ解析および線強調フィルタを用いた幾何学的形状解析により、骨粗鬆症評価のための有効画像特徴量を計測し、骨粗鬆症を診断する手法を構築する。

第二手法は、関節リウマチの病態早期に生じる指骨の関節周囲の局所的な骨粗鬆症を評価するための定量的診断法を提案する。具体的には、手部 CR 画像上に設置した ROI に対し、フーリエ解析および線成分(骨梁)の抽出に加え、濃度ヒストグラム解析、濃度共起行列解析を行い、15 個の濃度特徴量を算出する。次に、特徴量の分布と主成分分析を用いた特徴次元の削減を行い、有効な画像特徴量を求める。最後に、有効特徴量による判別分析を行い、局所的な骨粗鬆症を診断する手法を構築する。

第三手法は、手部 CR 画像から関節リウマチにより指骨に生じる病変を自動解析するためのセグメンテーション技術に関する画像解析手法を提案する。具体的には、手部 CR 画像から各指骨領域の粗抽出後、その結果からサンプリングされた制御点から初期輪郭を設定し、MSGVF Snakes により詳細な指骨領域の抽出手法を構築する。

第四手法では、骨びらんの識別に DCNN を応用する自動識別法に関する画像解析手法を提案する。具体的には、MSGVF Snakes アルゴリズムによるセグメンテーションと DCNN 分類器を用い、手部 CR 画像か

ら指骨に生じる骨びらんを自動的に識別する方法を構築する。

最終的には、関節リウマチにより生じる、全身性および局所性の骨粗鬆症の定量的診断法と、病態の活性度を示唆する骨びらんの自動識別を行うための画像解析法を考案することにより、医師の診断労力や見落としを軽減し、主観的診断だけでは不十分だった関節リウマチの診断精度を改善するシステムの構築を目指す。また、提案手法は、どの施設にも導入されている X 線撮影装置から得られた単純 X 線画像を解析対象とするため、簡便性、経済性の点からも多くの施設での利用が期待できる。さらに、提案手法は、診断のみならず、薬剤の効果判定の判断材料としても応用でき、科学的根拠に基づく医療を提供する技術であり、日常診療への利用が期待できる。

1.4 論文の構成

本論文は、全 7 章で構成される。各章では、以下の内容について述べる。第 2 章では全身性の骨粗鬆症の定量的診断法について述べる。第 3 章では、局所的な骨粗鬆症の定量的診断法について述べ、第 4 章では自動解析するためのセグメンテーション技術の開発について述べる。また、第 5 章では骨びらんの自動識別法について述べる。最後に第 6 章で本論文全体の考察を行い、第 7 章で結論を述べる。

第 2 章 特徴量解析による踵骨 CR 画像からの骨粗鬆症の定量的診断法

2.1 はじめに

骨粗鬆症は，骨強度の低下を特徴とし，骨折のリスクが増大する骨格疾患と定義されている．骨強度は，骨量と骨構造を示す骨質の二つの要因からなり，骨量は骨強度の 70% を説明し，残りの 30% は骨質により説明できることが報告されている[31,66]．骨量の評価は，二重エネルギー X 線を用いた DEXA(Dual Energy X-ray Absorptiometry)[67-69]装置などから求めた骨密度が，我が国をはじめ世界各国の基準測定法として採用されている．一方，骨質の評価法としては，骨の組織学的な計測や CT[70-72]や MRI[73-75]などを用いて骨の構造や形態を定量的に評価する方法が試みられているが，未だ確立された評価方法が存在しないのが現状で，その改善が求められている．

本章では，全身性の骨粗鬆症の画像診断支援を目的とし，踵骨 CR 画像を用い，骨強度に関与する骨質の形態的な画像特徴量解析を行い，骨粗鬆症を判別する CAD システムを開発する．手法としては，X 線画像上に網目状パターンとして描出される骨微細構造である骨梁(線)成分の形態情報を定量化するため，フーリエ解析を用いたテクスチャ解析および線強調フィルタを用いた幾何学的形状解析により，骨粗鬆症評価のための画像特徴量を求め，定量診断を支援するための CAD を構築する．提案する画像特徴量の有用性は，正常と診断された 11 症例と骨粗鬆症と診断された 26 症例に適用し，専門医による読影結果との比較による検証を行う．

2.2 画像解析手法の概要

図 2.1 に本論文で解析対象とする正常および骨粗鬆症の踵骨 CR 画像を示す．図 2.1 において正常例に比べ骨粗鬆症の画像は，網目状パターンとして描出される骨梁成分が萎縮，または消失し，骨梁の数，密度および間隙が粗となるとともに骨梁のコントラストの低下が特徴

である.



(a) 正常例



(b) 骨粗鬆症例

図 2.1 正常例と骨粗鬆症例における踵骨 CR 画像

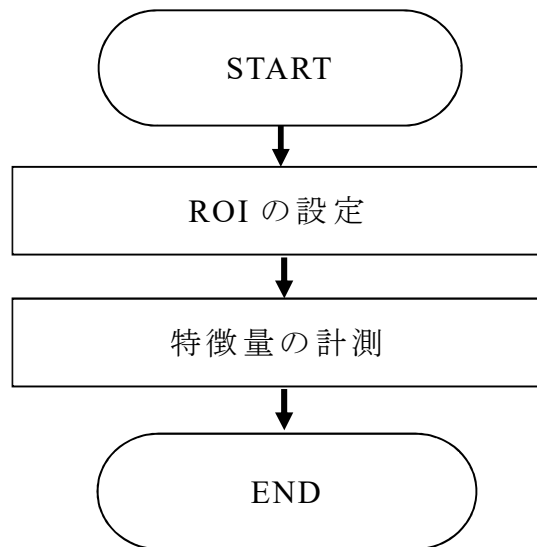


図 2.2 画像処理全体のフローチャート

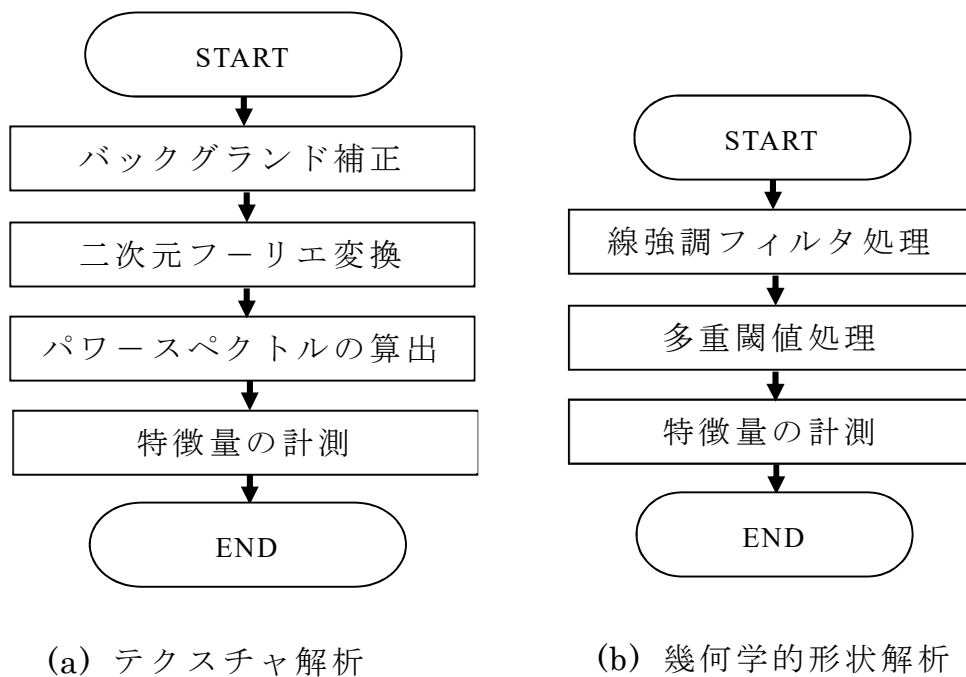


図 2.3 特徴量計測における画像処理のフローチャート

本論文では，図 2.1 に示す骨粗鬆症の画像特徴を抽出し，定量的に診断するための画像特徴量の計測を行う．画像処理の概要を以下に述べる．

本論文で用いる画像処理手法の主な流れは，骨梁のテクスチャ解析および線強調フィルタを用いた骨梁強調のための幾何学的形状解析の二つから構成される．図 2.2 に画像処理全体の流れを示す．

第一段階では，踵骨 CR 画像を読み込む．第二段階では骨領域の専門医による読影時の観察領域を基に，踵骨 CR 画像上に 4 ヶ所の ROI をマニュアルで設定する．第三段階では，各 ROI 内の骨構造として描出される骨梁に対し，フーリエ解析を用いたテクスチャ解析および線強調フィルタを用いた幾何学的形状解析を行い，4 つの画像特徴量を抽出する．

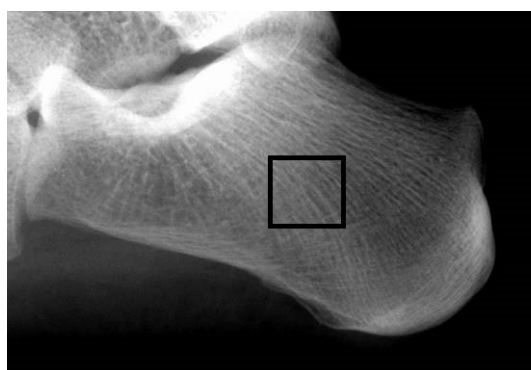
図 2.3 に特徴量計測における画像処理の流れを示す．テクスチャ解析[76]には，いくつかの方法が存在するが，ここでは二次元フーリエ変換より求めたパワースペクトルによる解析[77,78]を用いる．これは，

フーリエ解析を用い、図 2.1 に示すように骨粗鬆症の病態が進行する過程で骨梁が萎縮し細くなる特徴を周波数の観点から捉えることが可能であるためである。しかし、ROI 内のピクセル値の変動は、微細な骨梁成分と骨の形状や厚さなどのバックグラウンドの濃度変動による大まかな成分から成り立っている。従って、骨梁成分だけを感度よく抽出するためには、バックグラウンドの濃度変動を補正する必要がある。本論文では、最小二乗法による二次元三次多項式で近似した面関数を用い、バックグラウンド補正[79,80]を行う。次に、バックグラウンド補正後の各 ROI に対し二次元フーリエ変換を行い、パワースペクトルを求める。最後に、パワースペクトルから RMS(Root Mean Square)変動値およびパワースペクトルの一次モーメントを特徴量として計測する。

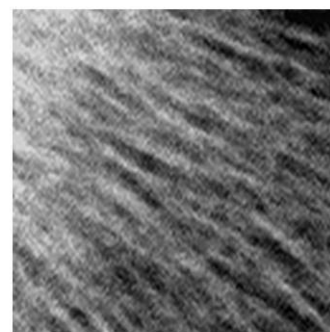
骨梁の幾何学的形状解析では、ROI内の骨梁の総面積および骨梁の総延長を特徴量として計測する。図2.4に各画像処理の過程で作成される画像を示す。テクスチャ解析と同様に踵骨CR画像上の各ROIに対し、骨梁を選択的に強調するために8方向の線を強調するVanderBrugテンプレート[81]を骨梁強調フィルタとして用いる。次に、得られた骨梁の強調画像は、多重閾値を用いて二値化処理を行い、骨梁の二値化画像を作成する。さらに、多重閾値で作成された骨梁の二値化画像に対する細線化処理[82,83]を行い、骨梁の中心を通る線幅が1ピクセルで表される細線化画像を作成する。最後に、得られた骨梁の二値化画像および細線化画像のピクセルの総数を閾値ごとに求め、各ROI内の骨梁の総面積および骨梁の総延長を特徴量として計測する。ここで、二値化処理に用いる閾値により特徴量が異なり、僅かな病態変化を捉えるための適正な閾値を決定することは難しく、閾値の決定が重要な問題となる。本論文では、この問題を解決するため、骨梁の強調画像に対し、ピクセル値10から最大ピクセル値まで10ピクセル値ごとに閾値を変化させて二値化処理を行い、各閾値におけるROI内の骨梁の面積および骨梁の延長の総和を特徴量として算出する。これにより、閾値による影響を除外することが可能となる。

最後に提案する特徴量の有用性は、計測した 4 つの画像特徴量と専

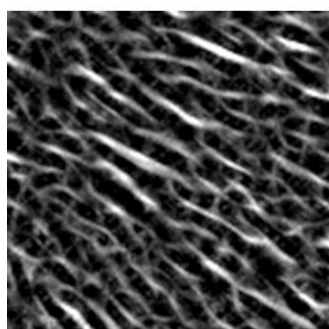
門医による読影結果との比較による検証を行う。



(a)ROI の設定



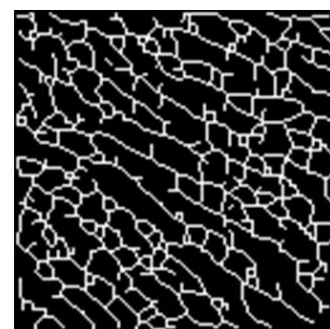
(b)入力画像



(c) 線強調画像



(c) 2 値化画像



(e) 細線化画像

図 2.4 骨梁の幾何学的形状解析の過程で得られる画像

2.3 ROI の設定法

骨領域の専門医らによる読影時の観察領域を基に踵骨 CR 画像上に図 2.5 に示す 4 ヶ所の ROI をマニュアルで設定する．具体的な ROI の位置は，後距骨関節面前縁と後距骨関節面後縁の midpoint と踵骨隆起と踵骨突起の midpoint を結ぶ直線の midpoint を基準点とし，この基準点と基準点から後距骨関節面側，踵骨の上片側および後距骨関節面から延びる骨梁と踵骨突起方向から延びる骨梁の交差部の 4 ヶ所である．ROI の大きさは，フーリエ解析を考慮し， 128×128 ピクセル ($12.8\text{mm} \times 12.8\text{mm}$) とする．

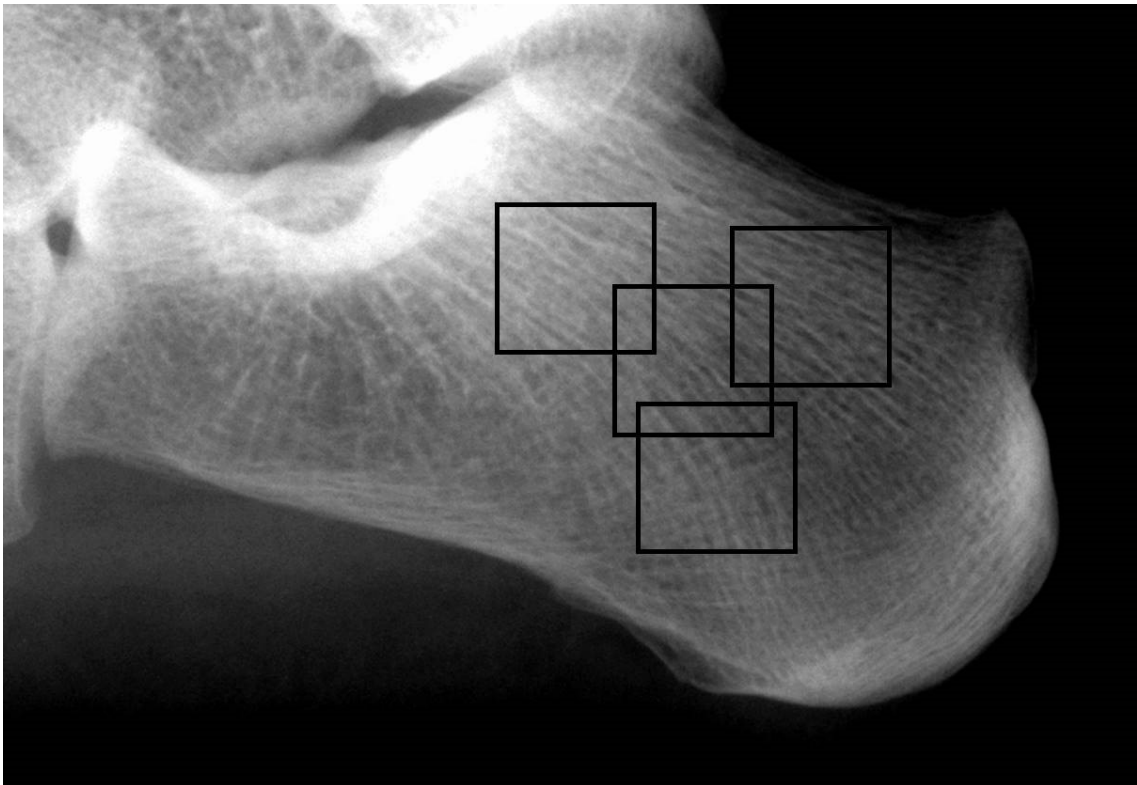


図 2.5 特徴量解析のために設定された ROI

2.4 バックグラウンド補正

バックグラウンド補正は，図 2.6 に示すように対象画像に含まれる大まかな濃度変化(バックグラウンド)を除去するため，最小二乗法を用いた二次元面関数近似から得られるバックグラウンド画像を原画像から減算する手法である．ここで，画素値 $f(x,y)$ を式(2.1)で示す二次元 n 次多項式 $g(x,y)$ で近似する場合を考える．

$$g(x,y) = a_1 + a_2x + a_3y + a_4x^2 + a_5xy + a_6y^2 \cdots + a_{\frac{(n+1)(n+2)}{2}}y^n$$

$$= \sum_{k=1}^{n+1} \sum_{m=1}^k a_{(k-1)k/2+m} x^{k-m} y^{m-1} \quad (2.1)$$

ここで a_i は最小二乗法で決定する係数である．

$f(x,y)$ と $g(x,y)$ の二乗誤差 E は

$$E = \sum_{x=1}^M \sum_{y=1}^N \{f(x,y) - g(x,y)\}^2 \quad (2.2)$$

となり，この E を最小にするには，次の式を満たせばよい．

$$\frac{\partial E}{\partial a_i} = 0 \quad \left(i = 1, 2, 3, \dots, \frac{(n+1)(n+2)}{2} \right) \quad (2.3)$$

式(2.2)に(2.1)を代入し，式(2.3)を満たすと

$$\sum_{s=1}^{n-1} \sum_{t=1}^s \left\{ \sum_{x=1}^M \sum_{y=1}^N x^{s-t+k-m} y^{t+m-2} \right\} a_{(s-1)s/2+t} = \sum_{x=1}^M \sum_{y=1}^N x^{k-m} y^{m-1} f(x,y) \quad (2.4)$$

ただし， $m = 1, 2, 3, \dots, k$ ， $n = 1, 2, 3, \dots, n+1$ ， M, N は横方向および縦方向の画素数である．ここで，式(2.4)を解けば，二次元 n 次多項式の係数が決定し，バックグラウンド補正後の画素値 $f'(x,y)$ は，

$$f'(x,y) = f(x,y) - g(x,y) \quad (2.5)$$

となる．

本論文では，ROI内の骨の厚さや形状に起因する緩やかな濃度変化を取り除き，骨梁(線)成分だけを抽出するために二次元三次多項式で近似したバックグラウンド補正を行う．

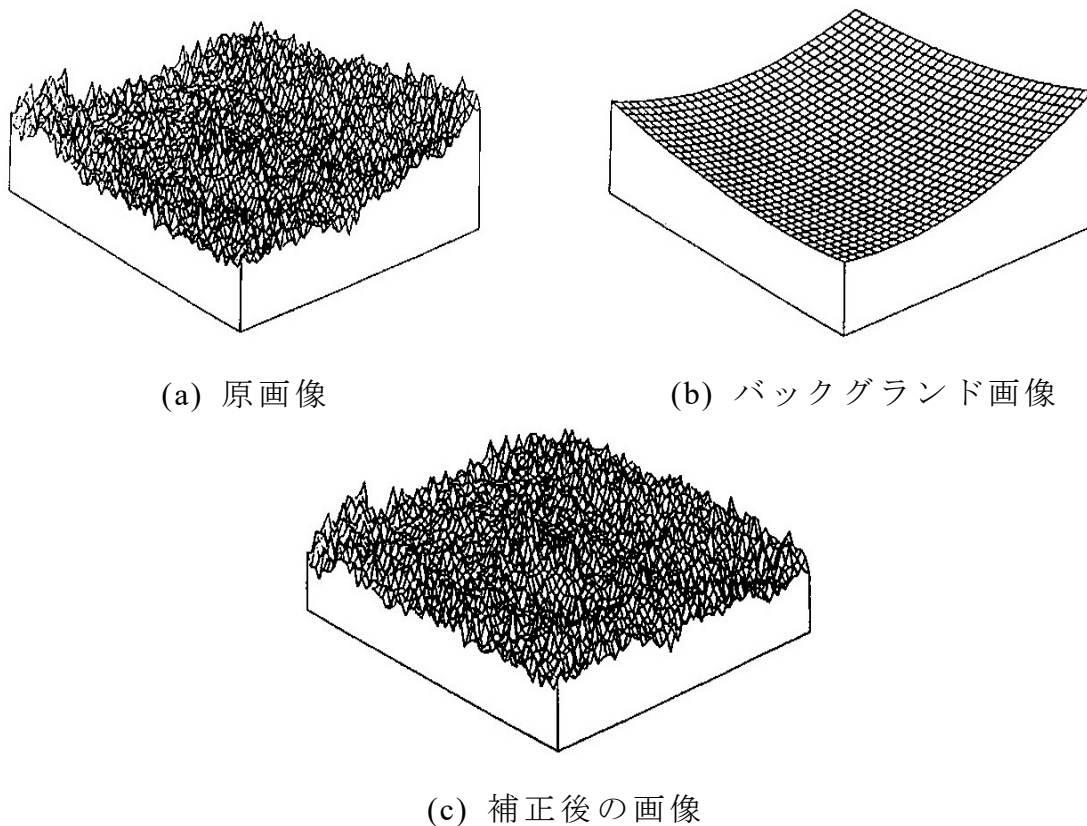


図 2.6 二次元三次多項式によるバックグラウンド補正

2.5 フーリエ解析

フーリエ解析は，空間周波数の概念を用い，入力画像がどのような空間周波数成分から構成されているかを調べる方法である．ここでは，実空間領域の画像を二次元フーリエ変換によって周波数空間領域に変換し，パワースペクトルから画像の特徴を抽出する方法について述べる．

パワースペクトル $P(\mu, \nu)$ は，

$$P(\mu, \nu) = |F(\mu, \nu)|^2 \quad (2.6)$$

で定義され，この値は，空間周波数 (μ, ν) の強さを表す．図2.7の画像に対し，二次元フーリエ変換を行ったパワースペクトルを図2.8に示す．図2.8に示すパワースペクトルは，中心に近い位置が明るいほど低周波成分が多く存在し，逆に中心から離れた位置が明るいほど高周

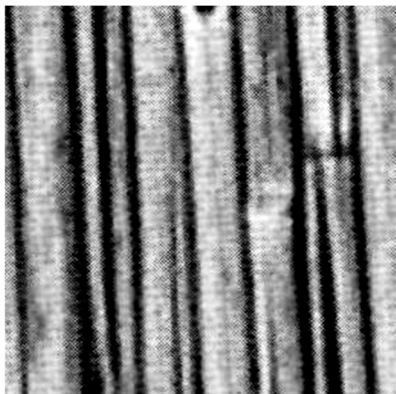
波成分が多く存在することを意味する．図2.7(a)の竹柵は垂直方向に並んでいるため，パワースペクトルでは，図2.8(a)のように水平な波の集まりとして構成されている．一方，様々な方向パターンが存在する図2.7(b)の砂利は，不規則な波の集まりによってパターンが構成されているため，図2.8(b)のように全体にパワースペクトルが散在している．このように，二次元フーリエ変換を用いることで画像の特徴を周波数の観点から捉えることができる．

本論文では，各ROIに対して二次元フーリエ変換を行い，パワースペクトルからRMS変動値および一次モーメントを統計量として計測する．RMS変動値 R および一次モーメント M は，式(2.7)および式(2.8)で与えられ，RMS変動値はテクスチャの濃度変動の大きさを表し，一次モーメントはテクスチャの粗さまたは細かさを表す．

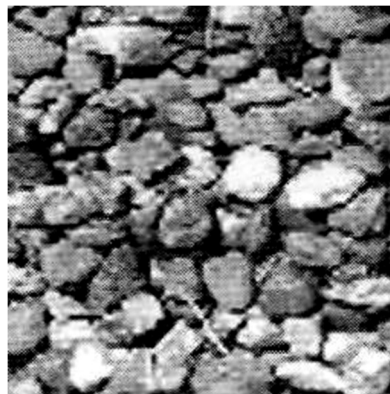
$$R = \sqrt{\sum_{\mu=1}^N \sum_{\nu=1}^N |F(\mu, \nu)|^2} \quad (2.7)$$

$$M = \frac{\sum_{\mu=1}^N \sum_{\nu=1}^N \sqrt{\mu^2 + \nu^2} |F(\mu, \nu)|^2}{\sum_{\mu=1}^N \sum_{\nu=1}^N |F(\mu, \nu)|^2} \quad (2.8)$$

ただし，上式の $F(\mu, \nu)$ は画像の二次元フーリエ変換で u, ν は二次元の空間周波数とする．

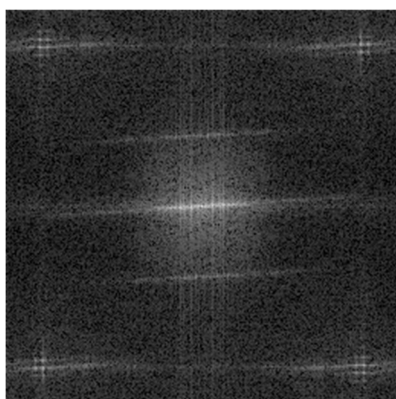


(a) 竹柵

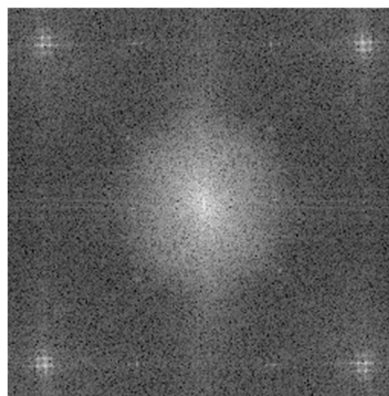


(b) 砂利

図 2.7 テスト画像



(a) 竹柵



(b) 砂利

図 2.8 図 2.7 のテスト画像のパワースペクトル

2.6 線強調フィルタを用いた骨梁領域の強調

本論文で対象としている骨粗鬆症は、微細な線成分からなる骨(骨梁)の劣化により生じる[31,66,84]. この微細な線成分を抽出するため、図 2.9 に示す線強調フィルタ[81,85]を用いる. 線強調フィルタは、図 2.9 に示す 8 種のマスク処理を行い、式(2.9)の条件を満たすものの中で、最も E の値が大きいものをフィルタの出力とする. 実際の処理結果は、図 2.10 のようになる.

本論文では、線成分の特徴量として、骨梁の総面積および総延長を計測する. 実際の出力結果の一例を図2.11および図2.12に示す. 線強調フィルタにより得られる図2.10(b)画像に対し、閾値を変更しながら二値化処理を行い、二値化の結果である骨梁の総面積および総延長がどのように推移していくかを基にした手法である. 閾値と総骨梁および総延長の関係を表した図を図2.13に示す. 本論文では、このグラフから得られるカーブ下の面積を、対象としている画像における骨梁の総面積および総延長の測定結果とする.

$$E = \begin{cases} 2B - A - C & (B > A \text{ and } B > C) \\ 0 & (\text{otherwise}) \end{cases} \quad (2.9)$$

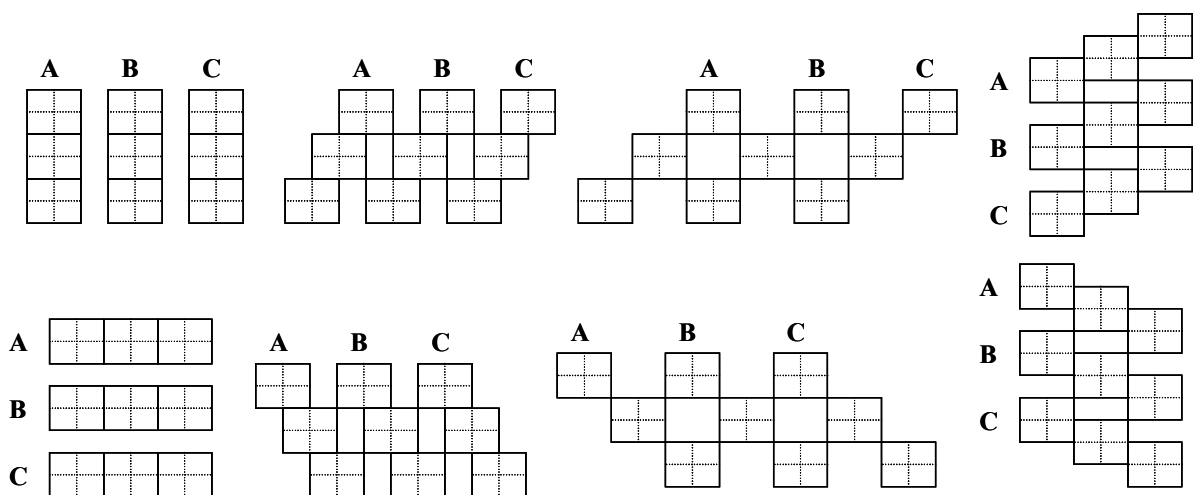
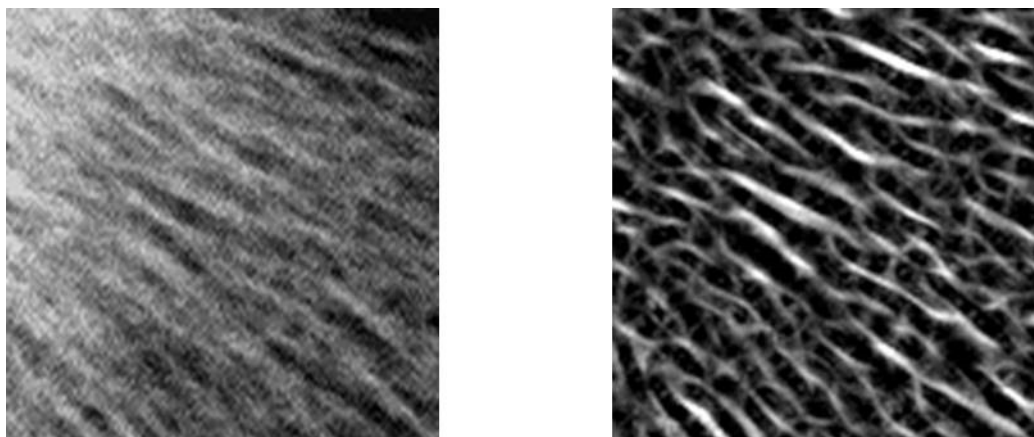


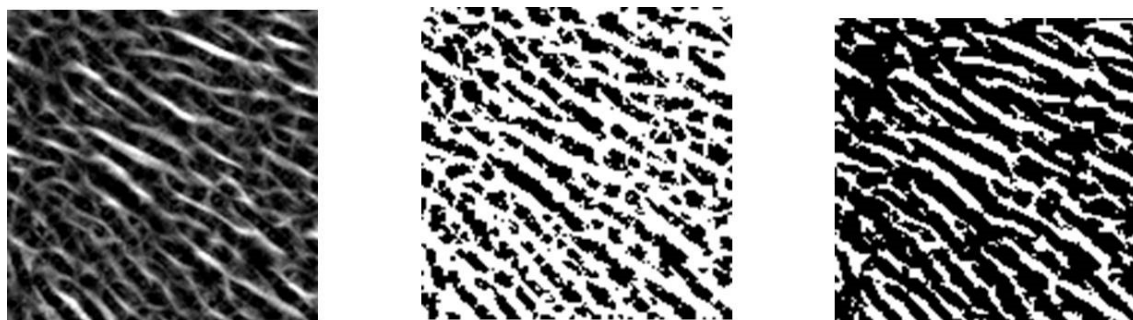
図 2.9 線強調フィルタ



(a) 入力画像

(b) 線強調処理画像

図 2.10 線強調フィルタの出力画像

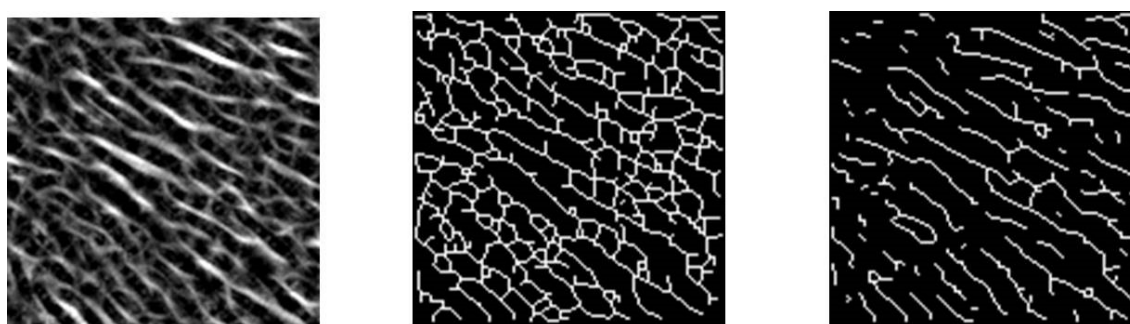


(a)線強調処理画像

(b) 閾値 80

(b) 閾値 160

図 2.11 線強調画像と閾値の異なる二値化の出力結果

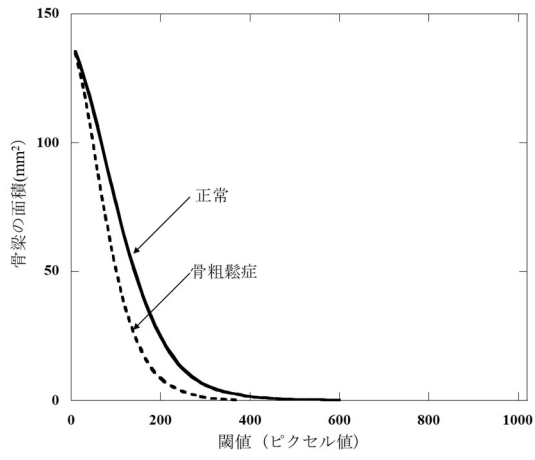


(a)線強調処理画像

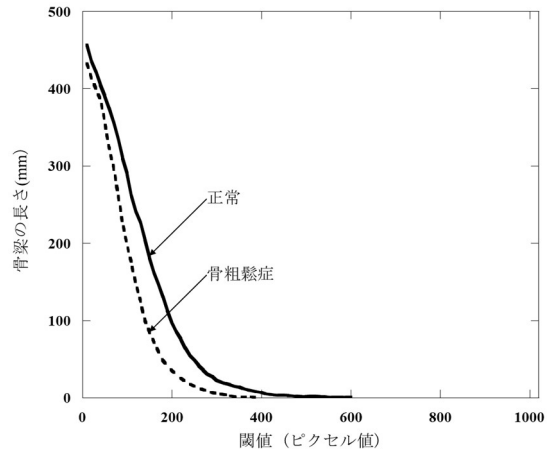
(b) 閾値 80

(b) 閾値 160

図 2.12 線強調画像と閾値の異なる細線化処理の出力結果



(a) 骨梁の総面積



(b) 骨梁の総延長

図 2.13 閾値と骨梁の総面積および総延長の関係

2.7 実験

2.7.1 実験環境

実験に使用する症例は，同一日に踵骨 CR 撮影，左大腿骨近位部の骨密度測定を実施した 24 歳から 89 歳までの女性 37 症例である．症例の内訳は，正常症例が 11 例，異常症例が 26 例で，これら 37 症例の踵骨 CR 画像に本手法を適用した．全症例は，骨の専門医である放射線科医 2 名および整形外科医 1 名の計 3 名の医師により，正常と異常(骨粗鬆症)に関するコンセンサスが得られている．

本論文における開発環境，撮影環境および画像情報を表 2.1 から表 2.3 に示す．

表 2.1 PC の主要スペック

OS	RedHatLinux7.1
CPU	Intel (R) Pentium(R)4 2.4[GHz]
Memory	256[MB]
Compiler	gcc :GNU C Compiler

表 2.2 撮影環境

X 線発生装置	UD150B-30(島津製作所社製)
撮影条件	管電圧 50[kV] 管電流 200[mA] 0.025[sec] 撮影距離 100cm

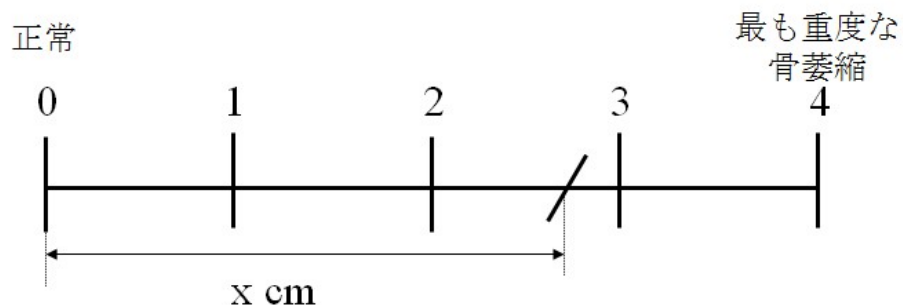
表 2.3 画像情報

CR 装置	FCR9000 (富士写真フイルム社製)
輝尽性蛍光板	ST-V 型(富士写真フイルム社製)
画像サイズ	2000×2510[pixels]
画素サイズ	0.1 [mm]
階調数	1024 階調(10[bits])

2.7.2 評価方法

提案する特徴量の有用性は、正常と診断された 11 症例と骨粗鬆症と診断された 26 症例に本手法を適用し、専門医による読影結果との比較による検証を行う。

主観的評価の方法は、骨萎縮の全く認めない場合を 0、軽度の骨萎縮を認めるものを 1、中等度の骨萎縮を認めるものを 2、重度の骨萎縮を認めるものを 3、最も重度の骨萎縮を認める場合を 4 とし、0 から 4 までの連続スケールを用いて行う。具体的には図 2.14 に示すスケールを用い、踵骨 CR 画像を観察し、骨萎縮の程度に応じてスケール上にマークを付け、このスケールの左端からマークまでの長さを主観的な骨萎縮度とする。この主観的評価における観察者は、骨の専門医である放射線科医 2 名と整形外科医 1 名の計 3 名である。観察に際しては、十分なトレーニングを行い、2 週間の間隔をあけて 2 回の評価を実施し、平均値を読影医師の視覚的評価とする。



X: 主観的骨萎縮度

図 2.14 医師による主観的骨萎縮のレーティング法

2.7.3 結果

骨梁のテクスチャ解析で求めた RMS 変動値とパワースペクトルの一次モーメントの分布を図 2.15 に示す。図中の各プロット点は、踵骨 CR 画像における 4 つの ROI の平均値を表している。RMS 変動値は、正常例に比べ骨粗鬆症例で低い値を示しているのに対し、パワースペクトルの一次モーメントは、正常例および骨粗鬆症例ともに同じような広い分布を示した。これは、骨萎縮のある骨粗鬆症例が正常例に比べテクスチャの細かさは同程度であるが、濃度変動は小さいことを示している。

主観的な骨萎縮度と RMS 変動値の関係を図 2.16 に示す。RMS 変動値は、主観的な骨萎縮度が大きくなるにしたがい、低い値を示した。このときの相関係数は、 -0.72 ($p<0.05$) と強い負の相関を認め、濃度変動の大きさを表す RMS 変動値が専門医による主観的評価と良く一致し、骨萎縮の進行の程度を評価できる可能性を示している。

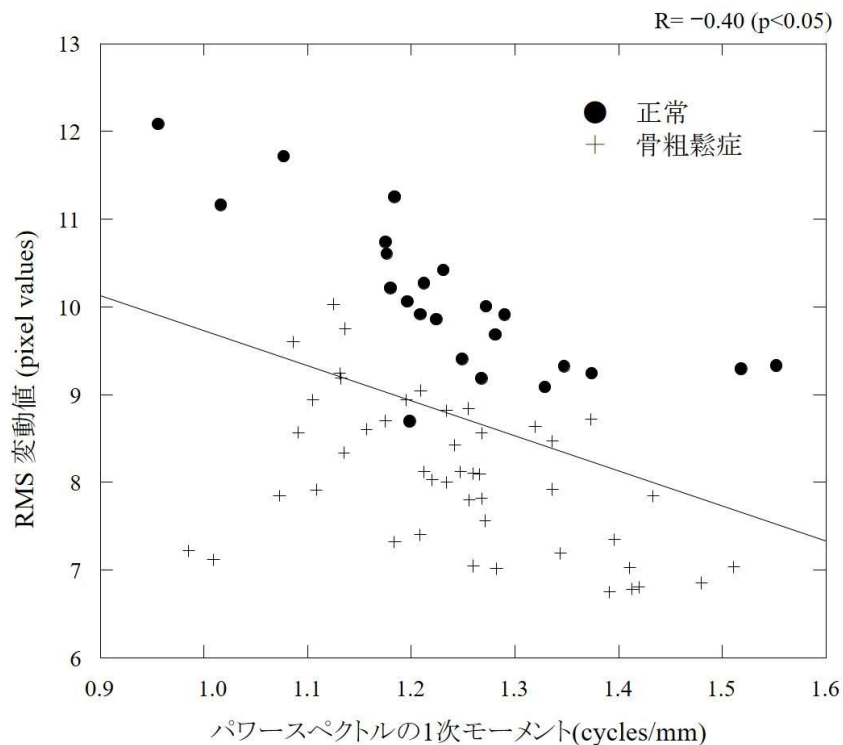


図 2.15 RMS 変動値とパワースペクトルの 1 次モーメントの分布

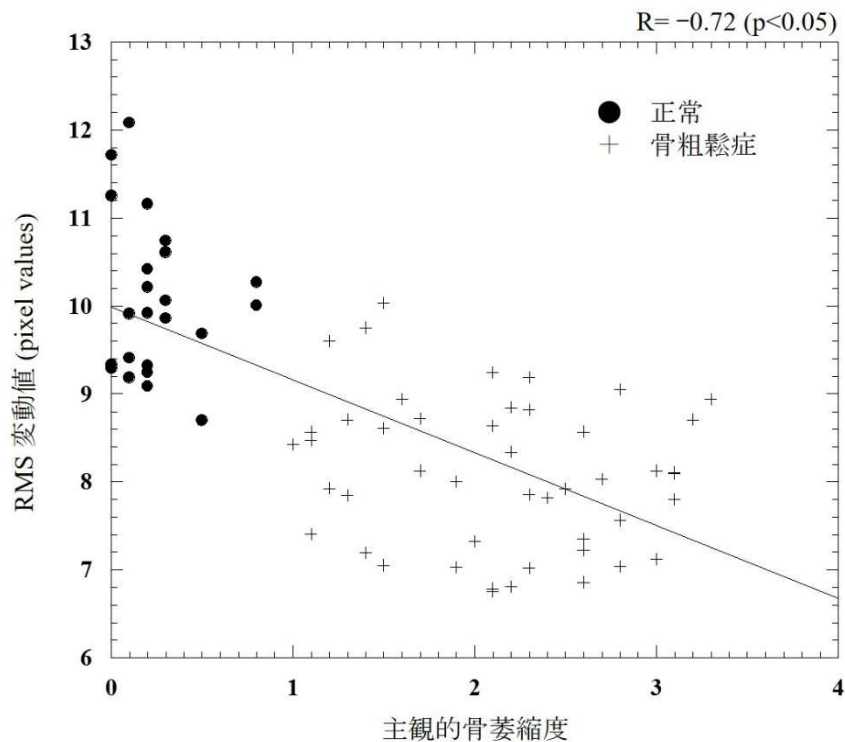


図 2.16 RMS 変動値と主観的骨萎縮度の関係

骨梁の幾何学的形状解析より計測した正常例および骨粗鬆症例の骨梁の二値化画像の一例を図 2.17 に示す. 図 2.17 より骨梁の総面積は, 正常例に比べ骨粗鬆症例の方が小さくなっている. この骨梁の総面積と専門医の主観的評価の比較を図 2.18 に示す. 骨梁の総面積は, 主観的な骨萎縮度が大きくなるほど低い値を示し, 病態の進行との間に直線関係を認めた. このときの相関係数は, -0.80 ($p < 0.05$) と強い負の相関があり, この画像特徴量が専門医の主観的評価とよく一致し, 骨萎縮の進行の程度を評価できる可能性を示している.

閾値の異なる正常例および骨粗鬆症例の骨梁の細線化画像の一例を図 2.19 に示す. 骨梁の総延長は, 正常例に比べ骨粗鬆症例で短くなっていることがわかる. この骨梁の総延長と専門医の主観的評価の結果を図 2.20 に示す. 骨梁の総延長は, 主観的な骨萎縮度が大きくなるほど低い値を示し, 病態の進行との間に直線関係を認めた. このときの相関係数は, -0.79 ($p < 0.05$) と強い負の相関があり, この画像特徴量が

専門医の主観的評価とよく一致し、骨萎縮の進行の程度を評価できる可能性を示している。

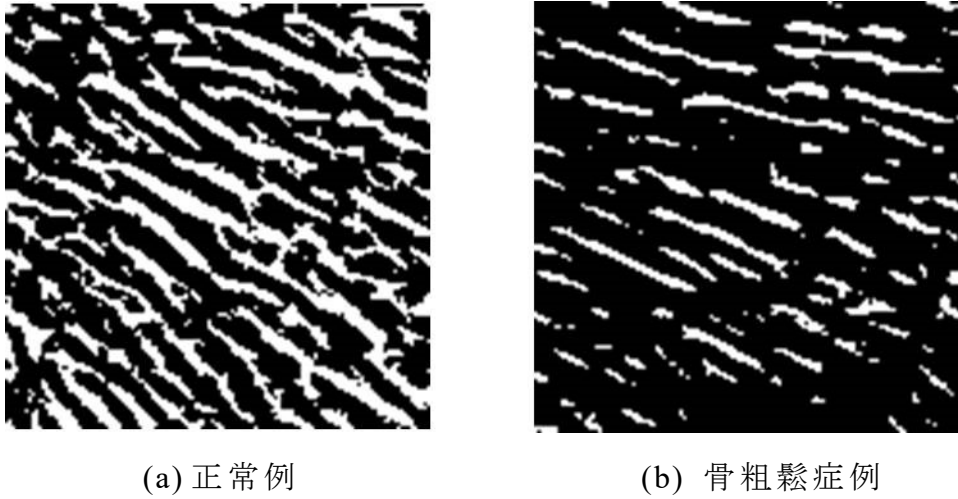


図 2.17 正常例と骨症症例の骨梁の二値化画像の一例

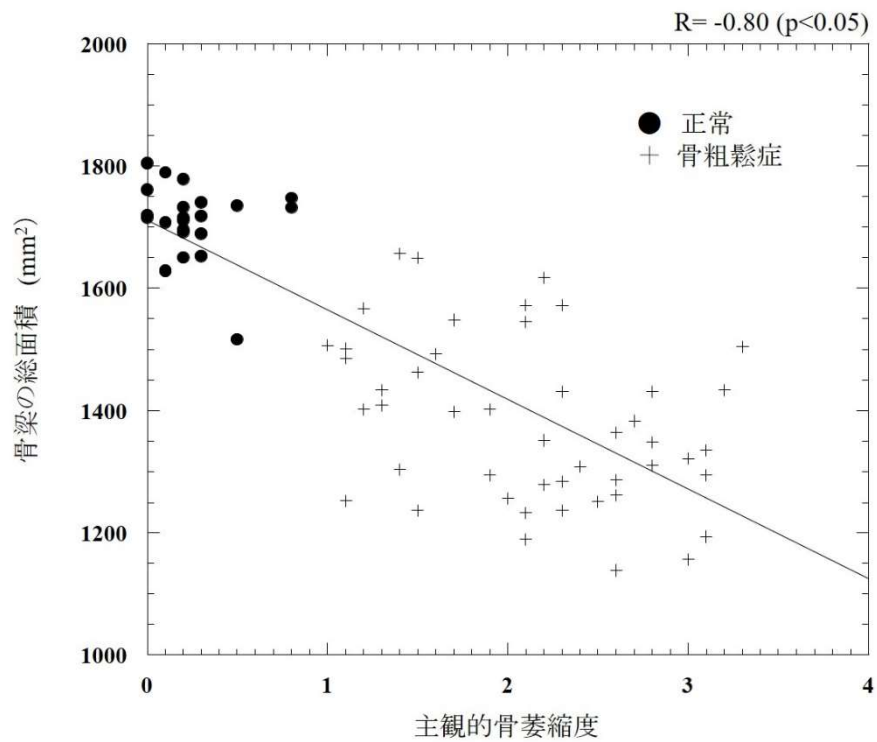
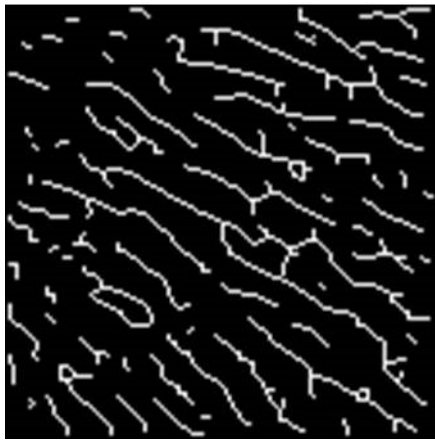


図 2.18 骨梁の総面積と主観的骨萎縮度の関係



(b) 正常例



(b) 骨粗鬆症例

図 2.19 正常例と骨症症例の骨梁の細線化画像の一例

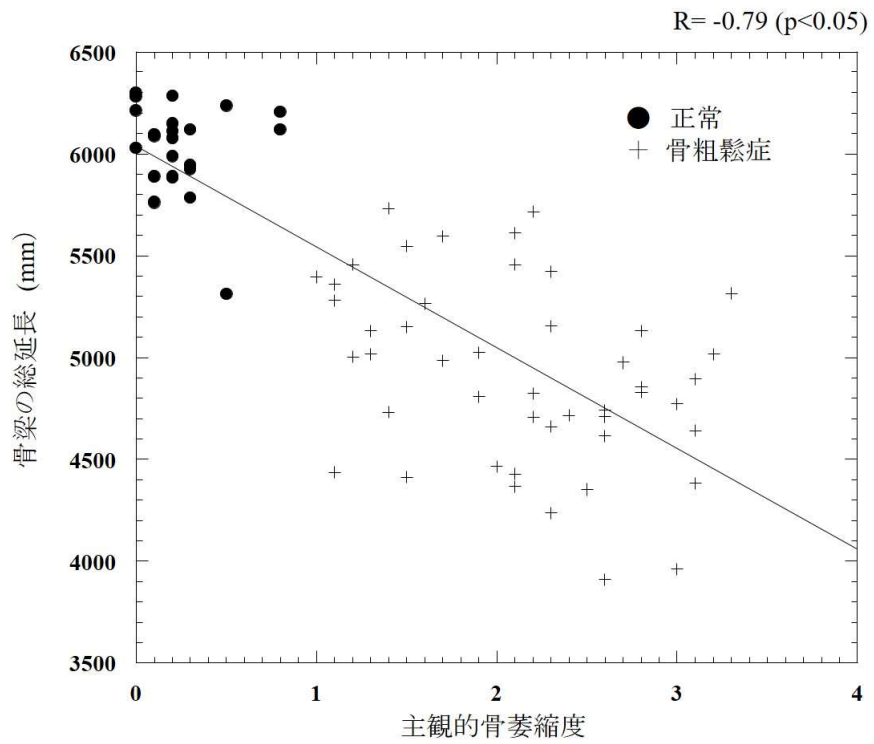


図 2.20 骨梁の総延長と主観的骨萎縮度の関係

2.8 考察とむすび

本論文では，骨粗鬆症の画像診断支援を目的とし，踵骨 CR 画像を用い，骨強度に関与する骨梁の形態的な画像特徴量解析を行い，骨粗鬆症を判別する特徴量を提案した．

骨梁のテクスチャ解析では，濃度変動の大きさを表す RMS 変動値は，正常例に比べ骨粗鬆症例で低い値を示し，病態の進行との間に直線関係を認めた．これは，正常例が骨粗鬆症例に比べ骨梁の萎縮が小さく，画像上コントラストの高い陰影として描出されるためである．つまり，骨粗鬆症例は，正常例に比べ三次元的な骨梁の構造が萎縮または破壊され，二次元で表される X 線写真上では，コントラストが低下することに起因している．また，RMS 変動値は，専門医の主観的評価より求めた主観的な骨萎縮度と強い相関を認めた．従って，骨梁のテクスチャ解析から求めた RMS 変動値は，骨梁陰影の骨萎縮の変化を検出し，その性質を定量的に評価できる可能性を示していると考えられる．

骨梁の幾何学的形状解析では，骨梁の総面積および総延長を特徴量として計測した．この解析は二次元で抽出される X 線画像を用いているため，三次元的な構造からなる骨梁が重なって描出され，正確に骨梁の面積や長さを表現することができない．しかし，この骨梁の重なりは，X 線画像上でコントラストとして捉えることができ，コントラストの高い骨梁ほど骨梁の三次元的な分布が密になっていることが推測される．つまり，閾値を大きくした場合，骨萎縮の進行した骨粗鬆症例では，骨梁構造の劣化により重なって描出される骨梁が少なく，画像上ではコントラストの低い陰影として描出される．従って，提案した骨梁の総面積および総延長は図 2.21 で示すように，各閾値における骨梁の面積および総延長の積算を意味し，コントラストで重み付けられた値を表している．つまり，コントラストの高い骨梁陰影ほど，積算値が高い値(図 2.21(a))を示し，コントラストが低い骨梁陰影ほど積算値は低い値(図 2.21 (b))を示すことになる．

この 2 つの画像特徴量は，骨萎縮が進行するほど低い値を示した．

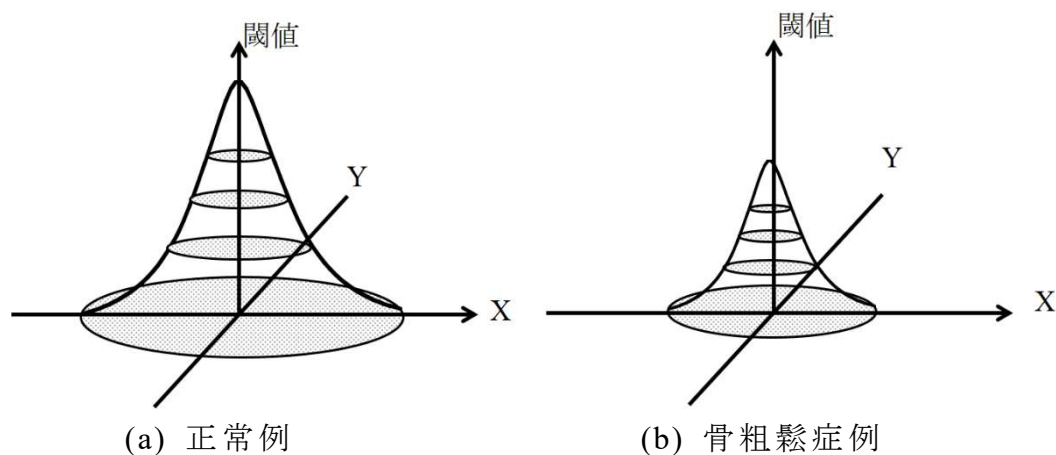
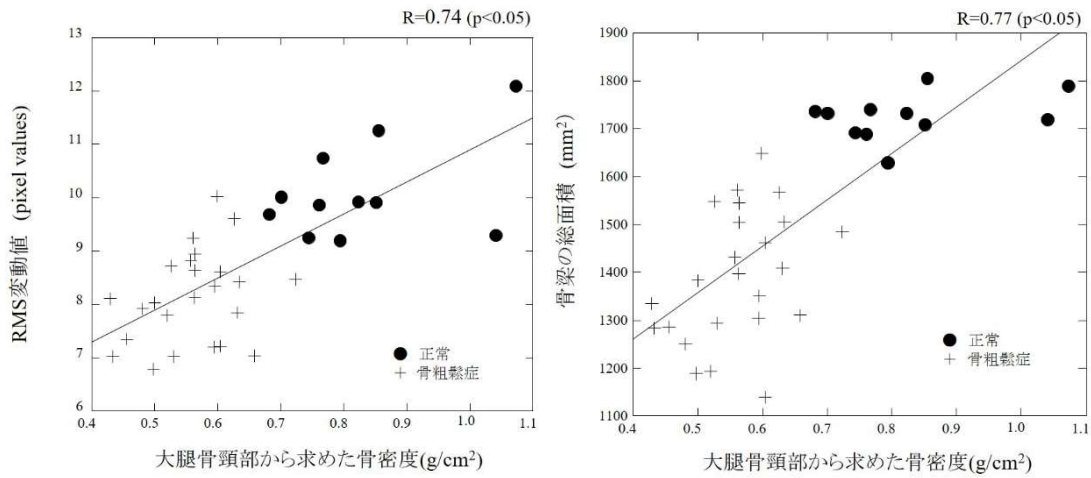


図 2.21 図式化した骨梁の総面積

これは、骨萎縮が進行するほど、骨梁の面積は小さく、骨梁の数も減少していることに対応している。また、これらの画像特徴量は、専門医の主観的評価から求めた主観的骨萎縮度と強い相関を認めた。従って、この幾何学的形状解析から求めた骨梁の総面積および総延長の画像特徴量は、骨梁陰影の骨萎縮の変化を検出し、その病態の程度を定量的に評価できる可能性を示している。

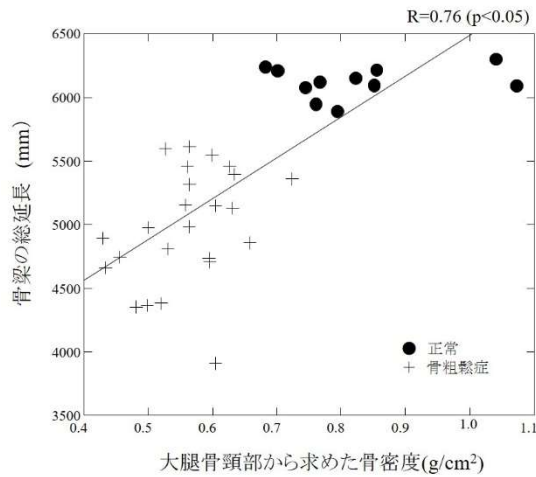
本論文で求めた画像特徴量は、骨梁のパターンや形状を表す尺度であるため、骨粗鬆症の評価の主流となっている骨量との関係は明らかではない。図 2.22 に DEXA 装置 QDR-2000(HOLOGIC 社製)から求めた左大腿骨頸部の骨密度と本論文で求めた左踵骨の定量的尺度の関係を示す。図 2.22 より、RMS 変動値、骨梁の総面積および骨梁の総延長は、左大腿骨頸部の骨密度が高くなるにしたがい高い値を示した。このときの相関係数は、それぞれ $0.74(p<0.05)$ 、 $0.77(p<0.05)$ 、 $0.76(p<0.05)$ で、3つの定量的尺度に対して強い正の相関を認めた。従って、この3つの定量的尺度が、骨梁の形態や構造のほかに大腿骨頸部の骨量も予測できる可能性を示している。

骨粗鬆症の評価には、骨量と骨構造の2つの評価が必要であることが明らかとなっている。骨量に関しては、骨密度による評価法が世界



(a) RMS 変動値

(b) 骨梁の総面積



(c) 骨梁の総延長

図 2.22 提案手法により求めた 3 つの画像特徴量と骨密度との関係

基準として確立されているが、骨構造に関しては未だ確立した評価法がないのが現状である。骨構造の評価方法としては CT や MRI の断層画像を用いたテクスチャ解析[75,86]や CT によって得られる画像を用いた三次元解析[87]による骨梁構造の計測や MRI による骨髄のプロトン信号減衰速度を計測する方法[88]などが報告されている。しかし、CT や MRI の画像は CR 画像に比べ装置固有の解像力が劣るため、僅かな骨構造の変化を捉えることが難しい点や集団検診として用いる場合、CT や MRI では検査時間が長く、かつ高コストとなりスクリーニング検

査としての利用は難しい問題が挙げられる。一方，単純 X 線画像を用いた方法としては，フラクタル解析を用いて画像特徴量を計測する方法[36]なども報告されているが，解析に使用する閾値の設定により骨粗鬆症の検出感度が異なることが問題となっている。本論文で提案した画像特徴量は，解像度の高い CR 画像を解析対象としているため CT や MRI より微細な骨構造を検出することができる上，多くの施設で安価に検査を行うことが可能であり，集団検診を必要とする骨粗鬆症評価に非常に有用である。また，本手法は，多重閾値を用いて閾値と総骨梁および総延長の関係を表したグラフ下の面積を画像特徴量として計測することにより，文献[36]のような閾値設定の問題を解決した。

以上のことから，踵骨 CR 画像より求めた RMS 変動値，骨梁の総面積および総延長の 3 つの画像特徴量は，骨微細構造の重要因子である骨梁の変化を検出し，その病態の程度を定量的に評価できると同時に，骨量を予測できる新たな画像特徴量として有用と考えられる。

今後の課題としては，ROI の自動設定や評価精度向上のための新たな画像特徴量の導入が挙げられる。

第3章 濃度特徴量解析による手部 CR 画像からの 関節リウマチの定量的診断法

3.1 はじめに

関節リウマチは、難治性の疾患の一つで一度発症すると完治することとは困難であると考えられてきた。しかし、近年開発された生物学的製剤などの新薬を、病態早期に投与することにより痛みなどの症状の緩和や病態進行の抑制に画期的な効果が認められ、関節リウマチの早期発見、早期治療が臨床上、重要課題となっている[22-24]。

関節リウマチの診断[21,25,89]は、米国リウマチ学会や欧州リウマチ学会の診断基準に従い、臨床所見、血液検査およびX線画像診断により総合的に行われている。特に、X線画像診断は、関節リウマチの病態を視覚的に捉えることができるため、診断、経過観察および治療効果判定において主要な役割をなしている。

X線画像を用いた評価方法には、関節リウマチの特徴的な画像所見である、手や足の関節に起こる関節近傍の骨粗鬆症、骨びらんおよび関節裂隙の狭小化などの病態を、医師が主観的に評価する方法が臨床で広く用いられている[26,27]。

しかし、これらの方法は、観察する関節数が多く、病態変化も軽微なことが多いため読影が難しく、新たに出現した病巣や増悪した病巣を正確に読影するには多くの時間と労力を必要とする。また、病態を医師が主観的に評価するため、観察者間の変動や観察者内の変動も大きく再現性に欠ける[28]。従って、日常診療において、主観的評価のみで正確に診断することは難しく、定量的評価法の開発が望まれているが、未だ確立された評価方法が存在しないのが現状で、その改善が求められている。関節リウマチの定量評価に関する研究報告は少なく、Langsら[51]や清水ら[90]により骨びらんと関節裂隙の定量評価法が報告されているが、関節近傍の骨粗鬆症の定量評価に関する報告は殆どない。第2章で述べた骨粗鬆症は、全身性の疾患であるため、解析対象が骨代謝

に敏感に反応する骨梁を多く含んだ腰椎，股関節および踵骨などであるのに対し，関節リウマチでは，骨梁構造が少ない手や足の関節近傍に生じる局所的な骨粗鬆症が評価対象となる．

本論文では，コンピュータによる関節リウマチの画像診断支援を目的とし，CR装置で撮影した手部CR画像から関節リウマチの特徴である関節近傍の骨粗鬆症を定量評価するCADシステムを構築する．

手法としては，手部CR画像上に設置したROIに対し，第2章で述べたフーリエ解析[77,78]および線成分(骨梁)の抽出[81,85]に加え，濃度ヒストグラム解析[91]，濃度共起行列による特徴量解析[92]を行い，15個の濃度特徴量を算出する．次に，特徴量の分布と主成分分析[93]を用いて特徴次元の削減を行い，有効な画像特徴量を求める．最後に，有効特徴量による判別分析[52,53]を行い，病態の評価を行う．

提案手法の有用性を確認するため，正常と診断された6症例と関節リウマチにより関節近傍の骨粗鬆症を認めた11症例に適用し，専門医による読影結果との比較による検証を行う．

3.2 画像解析手法の概要

図3.1に本論文で解析対象とする手部CR画像と専門医の診断により選択された局所領域における正常，または，異常(骨粗鬆症)のROI内の画像の一例を示す．同図において正常例に比べ関節リウマチで生じる関節近傍の骨粗鬆症の画像は，網目状パターンとして描出される骨梁(線)成分が萎縮・消失，コントラストの低下およびX線透過性が増していることが特徴である[21,89]．本論文では，これらの特徴を定量化し，手部CR画像から関節リウマチによって生じる関節近傍の骨粗鬆症を定量診断するための画像解析法について述べる．

本論文で用いる画像処理の大きな流れは，画像特徴量の計測と判別分析を用いた識別の二つから構成される．図3.2に画像処理全体の流れを示す．



(a) ROI の位置



(b) ROI 内の正常画像



(c) ROI 内の異常画像

図 3.1 画像上に設置した ROI

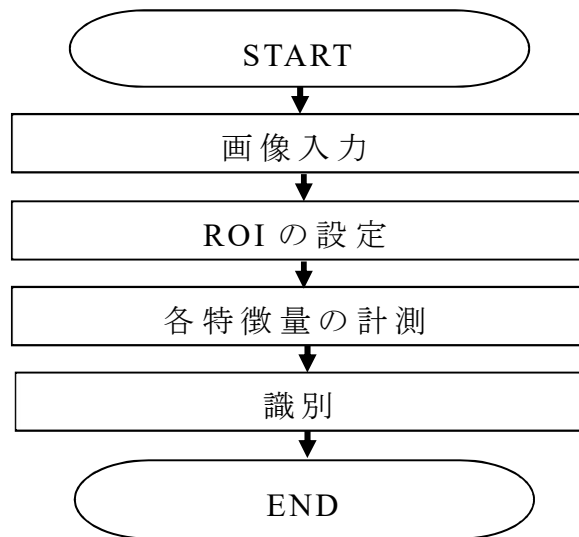


図 3.2 画像処理全体のフローチャート

第一段階では、手部 CR 画像を読み込む。第二段階では、専門医により正常および異常と診断された画像上の位置に ROI をマニュアルで設定する。この画像を学習データとして画像特徴量を計測する。第三段階では、画像上に設置した ROI に対し、濃度ヒストグラム解析、濃度共起行列、フーリエ解析および線成分(骨梁)の抽出を行い、15 個の特徴量を計測する。第四段階では、特徴量の分布と主成分分析を用いて特徴次元を削減した特徴量から識別関数を設計し、これにより病態の判別を行う。

図 3.3 に特徴量計測における詳細な画像処理の流れを示す。濃度ヒストグラム解析では、ROI の画像に対し、画素値の正規化ヒストグラムを作成し、得られたヒストグラムから濃度の平均、分散、歪度、尖度、エネルギーおよびエントロピーの 6 個の一次統計量を計測する。しかし、濃度ヒストグラムは、画素値の頻度を表したもので、位置情報は持っていない。従って、濃度ヒストグラムでは、画像の二次元的な濃度変化を捉えることができない。この問題を解決するために本論文では、濃度共起行列を用い、角度別二次モーメント、局所一様性、コントラスト、相関、分散およびエントロピーの 6 個の二次統計量を計測する。

さらに、X 線画像上に網目状パターンとして描出される骨微細構造である骨梁(線)成分の形態情報を定量化するため、第 2.5 節および第 2.6 節で述べたフーリエ解析を用いたテクスチャ解析および線強調フィルタを用いた幾何学的形状解析を行い、パワースペクトルの RMS 変動値および一次モーメントと骨梁の総面積の 3 つの特徴量を計測する。

次に、計測された特徴量から識別器を設計する。一般的に特徴次元を高くしていくと相関の高い特徴量が混入する可能性が高くなり、計算量も次元のべき乗で増大する。また、有限個の学習データから識別器を設計する場合、識別率が低下することが知られている[94]。本論文では、計測した 15 個の特徴量の分布と主成分分析を用いて特徴次元の削減を行う。これは、主成分分析により得られた主成分を軸とした固有ベクトルの分布が類似のベクトルを示せば類似特徴量と考えられることに基

づいた手法である。この主成分分析から得られた類似特徴量の候補は、各特徴量の分布から最も正常例と異常例が分離できる 1 個の特徴量を選択し、残りの候補は削減する。この一連の操作を類似特徴量の候補がなくなるまで行い、有効特徴量を用いて二次の識別関数を設計し、これにより病態の評価を行う。

最後に提案する手法の有用性は、leave-one-out 法[95,96]を用いて正識別率、感度および特異度で評価する。

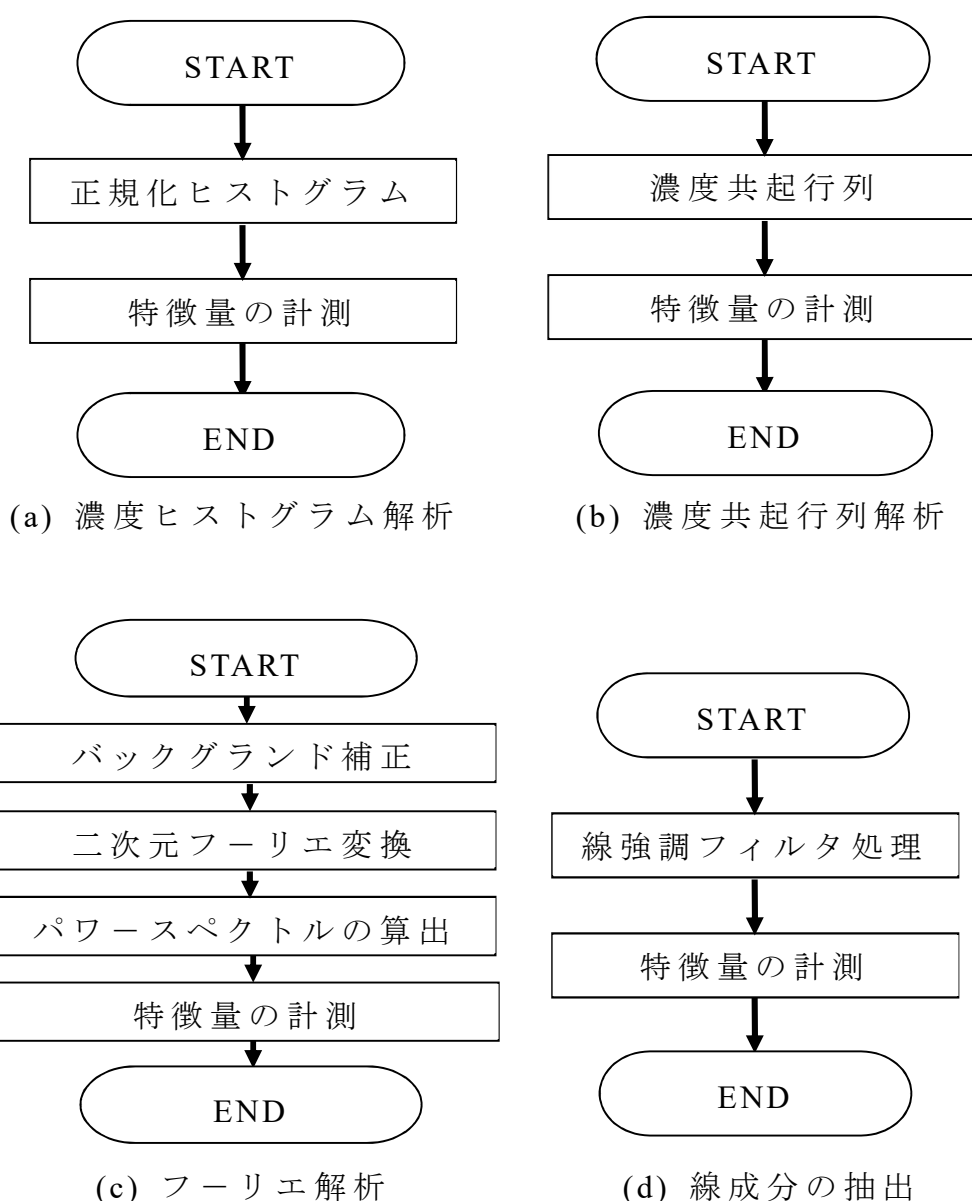


図 3.3 各処理の詳細なフローチャート

3.3 ROI の設定法

本論文では，図 3.1 に示すように入力画像に対し，専門医により正常または，異常(骨粗鬆症)と診断された局所的な位置にマニュアルで 16×16 [pixels] の ROI を設置する．この ROI 内の画像を学習データとして画像特徴量を計測する．

3.4 濃度ヒストグラム

濃度ヒストグラム解析は，対象領域全体の総頻度が 1 となるように正規化された濃度ヒストグラム $P(i) (i = 0, 1, 2, \dots, L-1)$ を作成し，そのヒストグラムから濃度の平均，分散などの一次統計量を計測し，特徴量とする手法である．濃度ヒストグラムは，画素値の頻度を表したもので，位置情報は持っていない．従って，濃度ヒストグラムでは，画像の二次元的な濃度変化を捉えることができない．しかし，この方法は処理に要する時間が非常に短く，対象を限定すれば，ヒストグラムの広がりや対称性などを計測できる基本的な特徴量の一つである．

本論文では，正規化された濃度ヒストグラムから，以下の 6 個の一次統計量を計測し，特徴量とする．各統計量は，階調数を L とすると以下の式によって与えられる．

μ : 平均

$$\mu = \sum_{i=0}^{L-1} iP_i \quad (3.1)$$

σ^2 : 分散

$$\sigma^2 = \sum_{i=0}^{L-1} (i - \mu)^2 P(i) \quad (3.2)$$

S : 歪度

$$S = \sum_{i=0}^{L-1} \frac{(i - \mu)^3 P(i)}{\sigma^3} \quad (3.3)$$

K : 尖度

$$K = \sum_{i=0}^{L-0} \frac{(i - \mu)^4 P(i)}{\sigma^4} \quad (3.4)$$

E : エネルギー

$$E = \sum_{i=0}^{L-1} P(i)^2 \quad (3.5)$$

ENT_1 : エントロピー

$$ENT_1 = \sum_{i=0}^{L-1} P(i) \log P(i) \quad (3.6)$$

3.5 濃度共起行列

濃度共起行列は，画像の二次元的な濃度変化を捉えることができる手法である．この濃度共起行列は，図 3.4 に示すように画素値 i の画素から角度 θ 方向に r の距離だけ離れた画素の画素値が j である頻度，

$$H_\delta(i, j) \quad (i = 0, 1, 2, \dots, L-1; j = 0, 1, 2, \dots, L-1) \quad (3.7)$$

を正規化した確率，

$$P_\delta(i, j) = \frac{H_\delta(i, j)}{\sum_{i=0}^{L-1} \sum_{j=0}^{L-1} H_\delta(i, j)} \quad (3.8)$$

を要素とした行列と定義される．ただし，階調数を L ，2つの画素間の相対的な位置関係を $\delta = (r, \theta)$ とする．一般的な画像の階調数 L は，256 から 4096 程度と大きく行列演算に時間を要するため，前処理としてヒストグラムの平坦化などによって階調数 L を 8 から 32 程度の画像に変換する方法が用いられている．濃度共起行列の作成手順は，ある画素とその画素から見て θ 方向に距離 r だけ離れた画素を着目する画素対とする．次に，着目する画素対の画素値を求め，その画素値が i, j であれば， $H_\delta(i, j)$ の対応する項に累積する．最後に $H_\delta(i, j)$ の総頻度で正規化を行い，濃度共起行列 $P_\delta(i, j)$ とする．濃度共起行列は，画像の階調数を L とすると， $L \times L$ の大きさの行列となる．図 3.5 に濃度共起行列の計算例を示す． $r = 1$ の場合，8 近傍の画素に限定されるので， θ のとりうる値

は、 0° , 45° , 90° , 135° , 180° , 225° , 270° , 315° となる。ここで、図 3.4 に示すように点対称の関係を画素同士が入れ替わったとみなせば、 θ のとりうる値は、 0° , 45° , 90° , 135° となり、濃度共起行列は対称行列となる。この場合、同一線上の変化の向きは考慮しないことになる。

本論文では、濃度変動が小さく微細な線構造を持つ骨を解析対象としているため、階調数は 1024, $r=1$ とし、 $\theta=\{0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ\}$ の各濃度共起行列から、以下の 6 個の二次統計量を計測し、その平均値を特徴量とする。

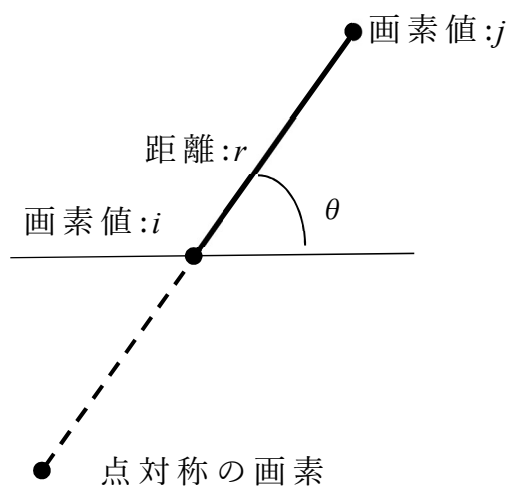


図 3.4 画素対の関係 $\delta = (r, \theta)$

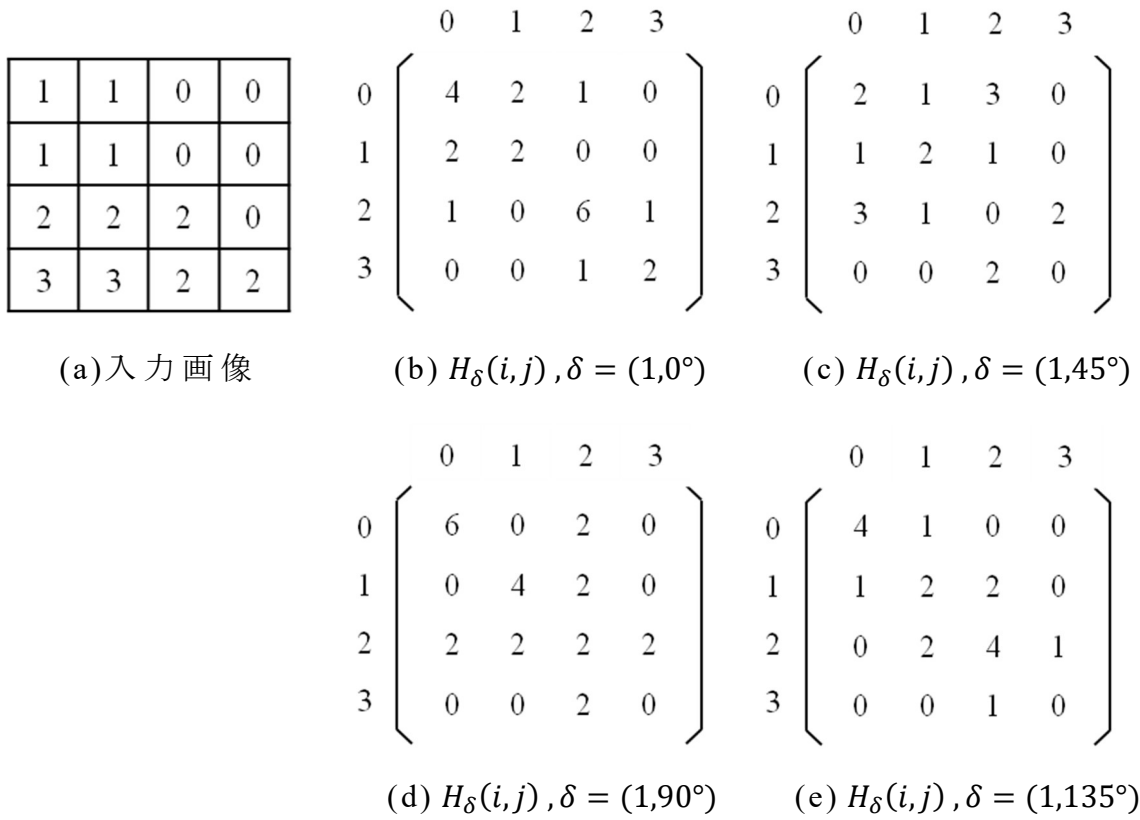


図 3.5 濃度共起行列の計算例

ASM : 角度別二次モーメント

$$ASM = \sum_{i=0}^{L-1} \sum_{j=0}^{L-1} \{P_\delta(i, j)\}^2 \quad (3.9)$$

IDM : 局所一様性

$$IDM = \sum_{i=0}^{L-1} \sum_{j=0}^{L-1} \frac{1}{1 + (i-j)^2} P_\delta(i, j) \quad (3.10)$$

CNT : コントラスト

$$CNT = \sum_{k=0}^{L-1} k^2 P_{x-y}(k) \quad (3.11)$$

CCR : 相関

$$CCR = \frac{\sum_{i=0}^{L-1} \sum_{j=0}^{L-1} ij P_\delta(i, j) - \mu_x \mu_y}{\sigma_x \sigma_y} \quad (3.12)$$

VAR : 分散

$$VAR = \sum_{i=0}^{L-1} \sum_{j=0}^{L-1} (i - \mu_x)^2 \{P_\delta(i, j)\} \quad (3.13)$$

ENT_2 : エントロピー

$$ENT_2 = - \sum_{i=0}^{L-1} \sum_{j=0}^{L-1} P_\delta(i, j) \log\{P_\delta(i, j)\} \quad (3.14)$$

ただし,

$$P_x(i) = \sum_{j=0}^{L-1} P_\delta(i, j) \quad (i = 0, 1, 2, \dots, L-1) \quad (3.15)$$

$$P_y(j) = \sum_{i=0}^{L-1} P_\delta(i, j) \quad (j = 0, 1, 2, \dots, L-1) \quad (3.16)$$

$$P_{x-y}(k) = \sum_{i=0}^{L-1} \sum_{j=0}^{L-1} P_\delta(i, j) \quad (k = 0, 1, 2, \dots, L-1 ; k = |i - j|) \quad (3.17)$$

$$\mu_x = \sum_i^{L-1} iP_x \quad (3.18)$$

$$\mu_y = \sum_j^{L-1} jP_y \quad (3.19)$$

$$\sigma_x^2 = \sum_{i=0}^{L-1} (i - \mu_x)^2 P_x(i) \quad (3.20)$$

$$\sigma_y^2 = \sum_{j=0}^{L-1} (j - \mu_y)^2 P_y(j) \quad (3.21)$$

とする.

3.6 フーリエ解析

本論文では, 第2.5節で述べた手法を用い, 各ROIに対してバックグラウンド補正[79,80]を行った後, 二次元フーリエ変換を行い, パワースペクトルからRMS変動値および一次モーメントを統計量として計測する. RMS変動値 R および一次モーメント M は, 式(3.22)および式(3.23)で与えられ, RMS変動値はテクスチャの濃度変動の大きさを表し, 一次モーメ

ントはテクスチャの粗さまたは細かさを表す.

$$R = \sqrt{\sum_{\mu=1}^N \sum_{\nu=1}^N |F(\mu, \nu)|^2} \quad (3.22)$$

$$M = \frac{\sum_{\mu=1}^N \sum_{\nu=1}^N \sqrt{\mu^2 + \nu^2} |F(\mu, \nu)|^2}{\sum_{\mu=1}^N \sum_{\nu=1}^N |F(\mu, \nu)|^2} \quad (3.23)$$

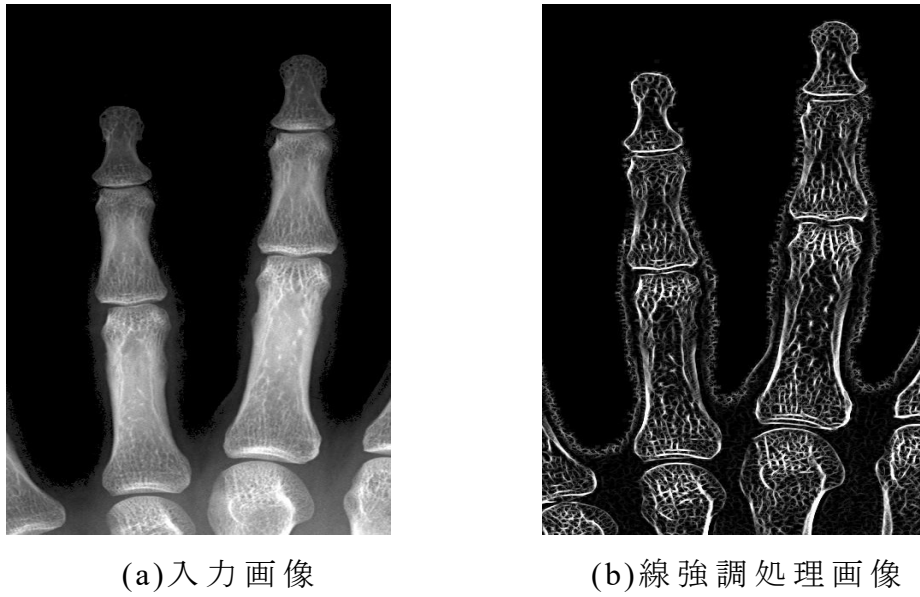
ただし, 上式の $F(\mu, \nu)$ は画像の二次元フーリエ変換で, u, ν は二次元の空間周波数とする.

3.7 線強調フィルタを用いた骨梁領域の強調

本論文で処理対象としている関節近傍の局所的な骨粗鬆症は, 微細な線成分からなる骨(骨梁)の劣化により生じる[21,89]. この微細な線成分を抽出するため, 第2章の図2.9に示す線強調フィルタ[81,85]を用いる.

本論文では, 線成分の特徴量として, 第2.6節で述べた同様の手法を用い, 骨梁の総面積および総延長を計測する. これは, 骨梁の総面積が, 専門医による主観的評価により求めた萎縮度と強い相関があるためである[97]. 実際の出力結果の一例を図3.6および図3.7に示す. 線強調フィルタにより得られる図3.7(a)画像に対し, 閾値を変更しながら二値化処理を行い, 二値化の結果である骨梁の総面積がどのように推移していくかを基にした手法である. 実際の計測結果の一例における閾値と総骨梁の関係を表した図を図3.8に示す.

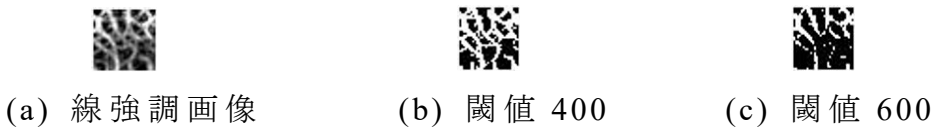
本論文では, 図3.8のグラフから得られるカーブ下の面積を, 対象としている画像における骨梁の総面積の測定結果とする.



(a)入力画像

(b)線強調処理画像

図 3.6 線強調フィルタの出力画像



(a) 線強調画像

(b) 閾値 400

(c) 閾値 600

図 3.7 線強調画像と閾値の異なる二値化の出力結果

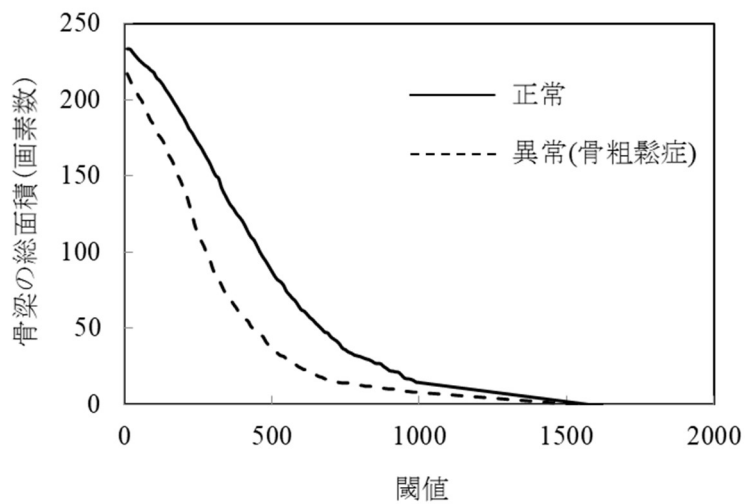


図 3.8 閾値と骨梁の面積の関係

3.8 主成分分析

主成分分析とは、多くの変量の値をできるだけ情報の損失なしに、1個または少数個の総合的指標(主成分)で代表させる方法である。つまり、 p 個(p 次元)の観測値を m 個(m 次元)の主成分に縮約するという意味で、次元を減少させる方法と言うこともできる。具体的には、サンプル数 n の特徴ベクトル $\{x_k, k=1,2,\dots,n\}$ の張る空間を X 、特徴ベクトル $\{y_k, k=1,2,\dots,n\}$ の張る空間を Y とする。原特徴空間 X の次元数を M 、部分空間 Y の次元数を $L(L < M)$ とする。図 3.9 に $M=3, L=2$ としたときの M 次元空間 X の特徴点 P_k を、 L 次部分空間 Y の Q_k へ直交射影したときの様子を示す。原特徴空間のベクトル x_k は部分空間 Y では y_k に変換される。 x_k, y_k はそれぞれ M 次元ベクトル、 L 次元ベクトルであり、

$$x_k = (x_{k1}, x_{k2}, \dots, x_{kM})^T \quad (3.24)$$

$$y_k = (y_{k1}, y_{k2}, \dots, y_{kL}) \quad (3.25)$$

となる。原特徴空間から部分空間への変換行列を A とすると、ベクトル x_k は

$$y_k = Ax_k \quad (3.26)$$

に変換される。変換行列 A は

$$A = (a_1, a_2, \dots, a_L) \quad (3.27)$$

で与えられ、 a_i は部分空間 Y の各軸の方向を示す単位ベクトルであり、原特徴空間 X において M 次元の互いに直交する単位ベクトルである。

つまり、

$$a_i^T \begin{cases} 1 & (i=j) \\ 0 & (i \neq j) \end{cases} \quad (3.28)$$

であり、

$$A^T A = I \quad (3.29)$$

が成立する。

部分空間に射影されたベクトル Y の分散は、

$$\sigma^2 = \text{tr}(A^T S A) \quad (3.30)$$

となる．ここで， $\text{tr}(\cdot)$ は行列の対角成分の和を表し， S は分散共分散行列

$$S = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (x_k - \bar{x})(x_k - \bar{x})^T \quad (3.31)$$

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n x_{ki} \quad (3.32)$$

である．

式(3.29)の条件下で式(3.30)の分散を最大にする変換行列 A を求めることは，最終的に，

$$A^T S = \lambda A \quad (3.33)$$

の固有値問題に帰着する．固有値は，

$$|S - \lambda I| = 0 \quad (3.34)$$

により求まる．得られた固有値を図 3.10 のように降順に並べ，それぞれに対応した固有ベクトルを計算すると変換行列 A が求まる．固有値，固有ベクトルは M 個求まる．ここで，以下の式により累積寄与率 R を計算する．

$$R = \sum \frac{\lambda_i}{\text{tr}(S)} \quad (3.35)$$

本論文では，累積寄与率が 80[%]以上となる主成分を軸とした固有ベクトルの分布と特徴量の分布から類似特徴量を削除し，次元の削減を行う．

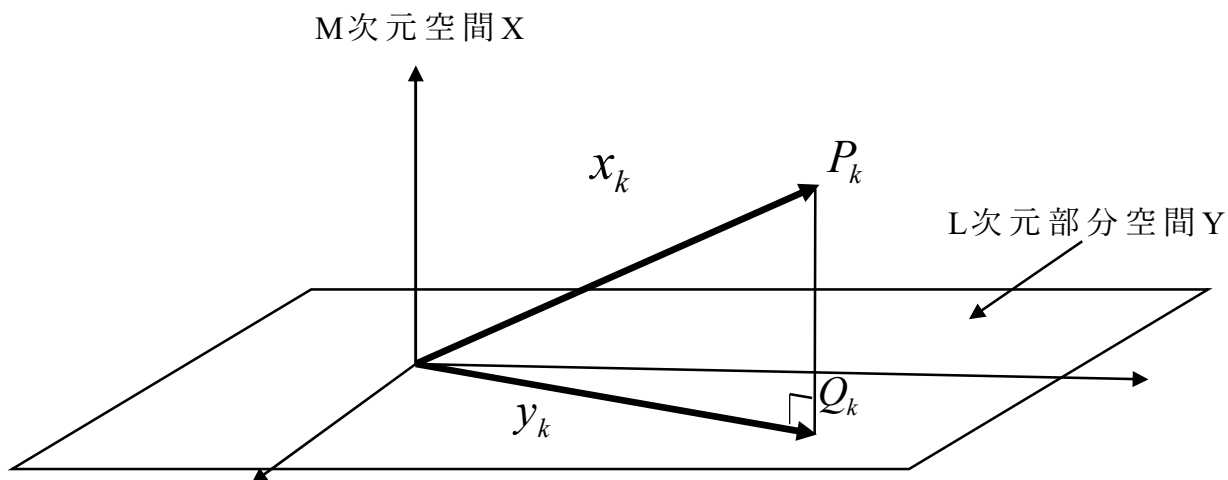


図3.9 部分空間への射影

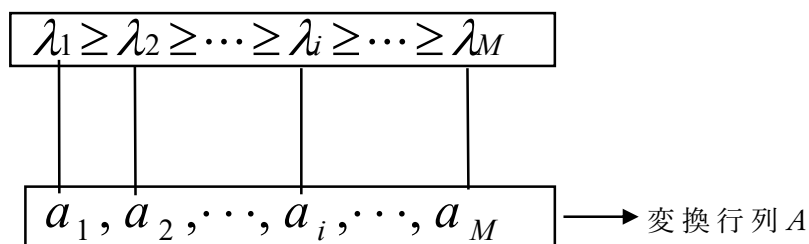


図3.10 固有値と固有ベクトルの対応付け

3.9 判別分析法

判別分析は、未知データがどのクラスに属するかを決定する手法である。この手法は、あらかじめクラスが分かっている学習データから各特徴空間の分布が最も明瞭に区別される境界線または、境界面を表す識別関数を求め、この関数を利用して未知データを分類する。一般にクラス i と j の領域境界を表す識別関数は、 $g_i(\mathbf{x}) = g_j(\mathbf{x})$ として表され、クラス i の領域内では、 $g_i(\mathbf{x}) > g_j(\mathbf{x})$ クラス j の領域内では、 $g_i(\mathbf{x}) < g_j(\mathbf{x})$ となる。識別関数としては、線形識別関数や二次識別関数などがよく利用されている。

3.9.1 線形識別関数

線形識別関数 $g(\mathbf{x})$ は、図 3.11(a) に示すように識別境界が直線または、平面となるように分類し

$$g(\mathbf{x}) = \omega_0 + \omega^T \mathbf{x} \quad (3.36)$$

と表される。ただし、 ω_0 や ω は係数、 \mathbf{x} は特徴ベクトルである。識別関数の係数は、一般的に、係数は学習データを用いて誤りが最小となるように決定される。この線形識別関数は、識別境界が直線または、平面となるため、複雑な分布を示す特徴空間では誤識別率が大きくなることが多い。

3.9.2 非線形識別関数

非線形識別関数は、図 3.11(b) に示すように複雑な識別境界面を曲面で分類することができるが、一般に識別に最適な非線形識別関数を設計することは難しい。しかし、二次識別関数 $f(\mathbf{x})$ は線形識別関数と同じように考えることができ、

$$f(\mathbf{x}) = \omega_0 + \omega^T \mathbf{x} + \mathbf{x}^T W \mathbf{x} \quad (3.37)$$

と表される。この関数の係数は、最尤法などで決定することができる。一般に、この二次識別関数は、より複雑な境界面を表現でき、関数の自由度が増すため学習データに対する性能が向上する。しかし、限られた学習データで識別関数を作成すると学習データに強く依存した関数となり、未知データに対する識別性能が低くなることがある。

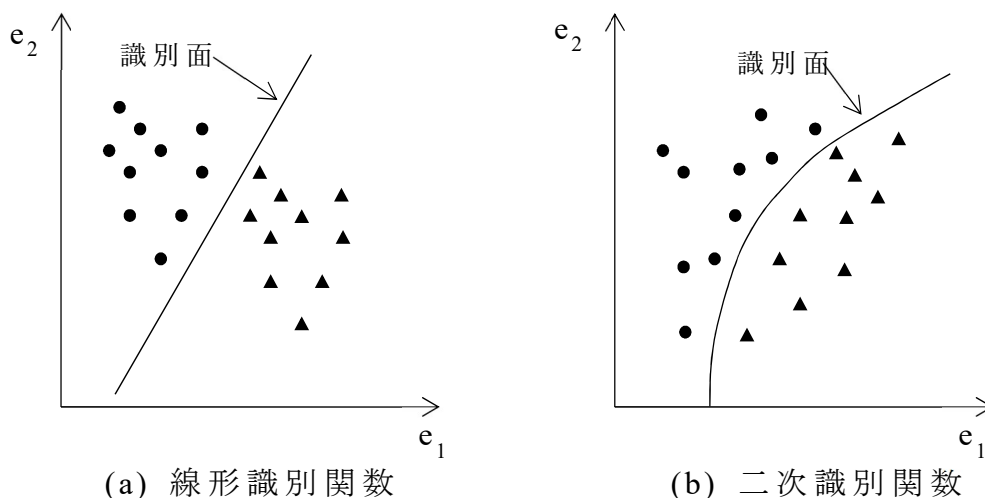


図 3.11 識別関数

3.9.3 識別関数の設計

識別関数の代表的な学習法が最尤法である。これは、クラス ω_i の生起確率 $p(\mathbf{x})$ 、事前確率 $P(\omega_i)$ 、 \mathbf{x} の確率密度関数を $p(\mathbf{x}|\omega_i)$ 、 \mathbf{x} が生起したときのクラスが ω_i である確率を事後確率 $P(\omega_i|\mathbf{x})$ で表すと、パターン \mathbf{x} を分類には、事後確率 $P(\omega_i|\mathbf{x})$ を最大とするクラス ω_i に分類する手法が自然である。従って、識別関数 $g_i(\mathbf{x})$ は

$$g_i(\mathbf{x}) = P(\omega_i|\mathbf{x}) = \frac{p(\mathbf{x}|\omega_i)}{p(\mathbf{x})} P(\omega_i) \quad (i = 1, 2, \dots, c) \quad (3.38)$$

となる。さらに、 $p(\mathbf{x})$ は各クラスに共通であるため、

$$g_i(\mathbf{x}) = P(\omega_i)P(\omega_i|\mathbf{x}) \quad (i = 1, 2, \dots, c) \quad (3.39)$$

となる。あるいは右辺に対数をとって

$$g_i(\mathbf{x}) = \log P(\omega_i) + \log P(\omega_i|\mathbf{x}) \quad (i = 1, 2, \dots, c) \quad (3.40)$$

と表す。ここで確率密度関数 $p(\mathbf{x}|\omega_i)$ が正規分布と仮定すれば

$$p(\mathbf{x}|\omega_i) = \frac{1}{(2\pi)^{n/2} |\Sigma_i|^{1/2}} \exp \left[-\frac{1}{2} (\mathbf{x} - \mathbf{m}_i)^T \Sigma_i^{-1} (\mathbf{x} - \mathbf{m}_i) \right] \quad (i = 1, 2, \dots, c) \quad (3.41)$$

となる。ただし、 $|\Sigma_i|$ は Σ_i の行列式、 N 個の学習データ $\{x_1, x_2, \dots, x_N\}$ から平均値 \mathbf{m} 、共分散行列 Σ は式(3.42)および式(3.43)により与えられる。

$$\mathbf{m} = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N \mathbf{x}_i \quad (3.42)$$

$$\boldsymbol{\Sigma} = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (\mathbf{x} - \mathbf{m}_i)(-\mathbf{m}_i)^T \quad (3.43)$$

式(3.41)を式(3.40)に代入すれば,

$$g_i(\mathbf{x}) = -\frac{1}{2}(\mathbf{x} - \mathbf{m}_i)^T \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1}(\mathbf{x} - \mathbf{m}_i) - \frac{1}{2} \log |\boldsymbol{\Sigma}_i| - \frac{n}{2} \log 2\pi + \log P(\omega_i) \quad (3.44)$$

となる. さらに, 式(3.44)を展開すれば

$$g_i(\mathbf{x}) = -\frac{1}{2} \mathbf{x}^T \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} \mathbf{x} + \mathbf{x}^T \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} \mathbf{m}_i - \frac{1}{2} \mathbf{m}_i^T \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1} \mathbf{m}_i - \frac{1}{2} \log |\boldsymbol{\Sigma}_i| - \frac{n}{2} \log 2\pi + \log P(\omega_i) \quad (3.45)$$

となる. つまり, 確率密度関数 $p(\mathbf{x}|\omega_i)$ が正規分布であれば, 最尤法で得られる識別関数は \mathbf{x} の二次関数となる. ここで,

$$D_M^2(\mathbf{x}, \mathbf{m}_i) = (\mathbf{x} - \mathbf{m}_i)^T \boldsymbol{\Sigma}_i^{-1}(\mathbf{x} - \mathbf{m}_i) \quad (3.46)$$

と置くと $D_M^2(\mathbf{x}, \mathbf{m}_i)$ は, \mathbf{x} と \mathbf{m}_i のマハラノビス距離となる. さらに, 共分散行列が全クラスで等しく

$$\boldsymbol{\Sigma}_i = \boldsymbol{\Sigma}_0 \quad (i = 1, 2, 3, \dots, c) \quad (3.47)$$

と仮定し, 式(3.45)において i に依存しない項を除去すると

$$g_i(\mathbf{x}) = \mathbf{x}^T \boldsymbol{\Sigma}_0^{-1} \mathbf{m}_i - \frac{1}{2} \mathbf{m}_i^T \boldsymbol{\Sigma}_0^{-1} \mathbf{m}_i + \log P(\omega_i) \quad (3.48)$$

となり, 式(3.48)が線形識別関数であることがわかる. この式(3.48)の $\boldsymbol{\Sigma}_0$ を単位行列とし, 事前確率 $P(\omega_i)$ が各クラスで等しいとすれば,

$$g_i(\mathbf{x}) = \mathbf{x}^T \mathbf{m}_i - \frac{1}{2} \mathbf{m}_i^T \mathbf{m}_i \quad (3.49)$$

となる. これは, 各クラスの平均ベクトルとの距離を求め, 最小となるクラスに分類する最小距離識別法と同じとなる.

本論文では, 対象とする特徴量のクラス間の共分散行列が等しくな
いたため, 式(3.44)で与えられる二次識別関数を用いて識別を行う. 使用

する識別関数 $g(\mathbf{x})$ は,

$$g(\mathbf{x}) = \frac{1}{2}(\mathbf{x} - \mathbf{m}_a)^T \boldsymbol{\Sigma}_a^{-1}(\mathbf{x} - \mathbf{m}_a) - \frac{1}{2}(\mathbf{x} - \mathbf{m}_n)^T \boldsymbol{\Sigma}_n^{-1}(\mathbf{x} - \mathbf{m}_n) + C \quad (3.50)$$

である。ただし、 \mathbf{x} は未知データ、 \mathbf{m}_n 、 \mathbf{m}_a は正常および異常症例の特徴ベクトルの平均値、 $\boldsymbol{\Sigma}_n^{-1}$ 、 $\boldsymbol{\Sigma}_a^{-1}$ は正常および異常症例の共分散行列、 C は定数である。このとき、 $g(\mathbf{x}) > 0$ の場合、正常例のクラスに、 $g(\mathbf{x}) < 0$ の場合、異常例のクラスに分類される。

3.10 実験

3.10.1 実験環境

本論文で対象とする症例は全て女性で，正常症例 6 例，関節リウマチにより関節近傍に骨粗鬆症を生じた異常症例 11 例の計 17 症例である．また，全症例は，加齢による影響をできるだけ小さくするため，正常症例と異常症例の二群間における年齢のばらつきに統計的有意差がないように選択した．本論文では，17 症例の手部 CR 画像に対し，専門医により正常または，異常(骨粗鬆症)と診断された位置にマニュアルで 16×16[pixels]の ROI を設置した 188 個(正常：107 個，異常：81 個)を学習データとして濃度特徴量を計測する．本論文で使用する手部 CR 画像と専門医により選択された ROI の画像の一例を図 3.12 に示す．また，本論文における開発環境，撮影環境および画像情報を表 3.1 から表 3.3 に示す．

表 3.1 PC の主要スペック

OS	Microsoft Windows XP
CPU	Intel (R) Pentium(R)4 2.4[GHz]
Memory	1[GB]
Compiler	Cygwin(gcc :GNU C Compiler)

表 3.2 撮影環境

X 線発生装置	UD150B-30(島津製作所社製)
撮影条件	管電圧 44[kV] 管電流 160[mA] 0.025[sec] 撮影距離 100cm

表 3.3 画像情報

CR 装置	FCR5000 (富士写真フイルム社製)
輝尽性蛍光板	ST-V 型(富士写真フイルム社製)
画像サイズ	2010×1670[pixels]
画素サイズ	0.15[mm]
階調数	1024 階調(10[bits])



(a) 手部 CR 画像



(b) ROI の画像

図 3.12 実験に用いる手部 CR 画像と ROI の画像の例(学習データ)

3.10.2 性能評価

識別関数の性能を評価する方法には、再代入法、分割法および *leave-one-out* 法などがある。再代入法は、学習データの中からテストデータを選択するため独立性がなく、一般に高い識別性能を示す欠点がある。分割法は、真の判別性能を評価することができる方法であるが、学習データとテストデータを分割して評価するため、多くのサンプルデータを必要とし、現実的ではない。これらの問題を解決する方法として

Lachenbruch ら[96]によって **leave-one-out** 法が提案されている。 **leave-one-out** 法は, N 個のサンプルデータの中から 1 個をテストデータとし, 残りの $N-1$ 個を学習データとして識別関数を設計する。この識別関数を用いてテストデータを判別する。この一連の処理を, 全てのサンプルデータが一度だけテストデータとして用いられるまで N 回繰り返す方法である。この方法は, 学習データとテストデータの独立性が保たれ, 全てのサンプルデータを学習データまたは, テストデータとして使用できるためサンプルデータの利用効率がよく, 分割法に比べ真の誤判別率からの偏りが少ないという特徴がある。しかし, 識別関数を N 回設計しなければならない点や推定値の分散が大きくなる欠点がある。

本論文では, 17 症例に **leave-one-out** 法を適用し, 正識別率, 感度および特異度を用いて本手法の識別性能を評価する。正識別率, 感度および特異度は以下の式で算出する。

$$\text{正識別率 [\%]} = (TP + TN) / (TP + TN + FN + FP) \times 100 \quad (3.51)$$

$$\text{感度 [\%]} = TP / (TP + FN) \times 100 \quad (3.52)$$

$$\text{特異度 [\%]} = TN / (TN + FP) \times 100 \quad (3.53)$$

ここで TP は正しく異常と判断された数, FN は異常を誤って正常と判断した数, FP は正常を誤って異常と判断した数, TN は正常を正しく正常と判断した数である。

3.10.3 実験結果

本論文では, 専門医により選択された 188 個の ROI(学習データ)に対し, 濃度ヒストグラム解析, 濃度共起行列解析, フーリエ解析および線成分を抽出することにより濃度特徴量を計測した。計測した特徴量は, 濃度ヒストグラム解析から 6 個の特徴量(平均, 分散, 歪度, 尖度, エネルギー, エントロピー), 濃度共起行列から 6 個の特徴量(角度別二次モーメント, 局所一様性, コントラスト, 相関, 分散, エントロピー), フーリエ解析から 2 個の特徴量(RMS 変動値, 一次モーメント)および線成分(骨梁)の抽出から 1 個の特徴量(骨梁の総面積)の計 15 個である。

図 3.13 から図 3.27 までに各特徴量の分布を示す．計測した 15 個の特徴量は，主成分分析による累積寄与率 80[%]の主成分を軸とした固有ベクトルの分布と図 3.13 から図 3.27 に示す特徴量分布から特徴量を 6 個まで削減した．この 6 個の特徴量における主成分分析の累積寄与率は，第一主成分と第二主成分で 80[%]を超えるため，この 2 つの主成分を軸とし，各特徴量の固有ベクトルの分布を求めた結果を図 3.28 に示す．6 個の特徴量の固有ベクトルは，全て異なり，独立した特徴を示した．次に，得られた 6 個の特徴量から二次識別関数を設計し，病態を評価した．表 3.4 に 15 個全ての特徴量を用いた場合と，主成分分析を用いて特徴量を 6 個に削減した場合の leave-one-out 法を用いた識別性能の結果を示す．主成分分析による累積寄与率 80[%]の主成分を軸とした固有ベクトルの分布と特徴量分布から類似特徴量を削減することにより，特徴量を 15 個から 6 個まで削減し，特異度を変えず，感度を 80.3[%]から 88.9[%]に高め，全体の正識別率を 90.9[%]から 94.2[%]に向上できた．

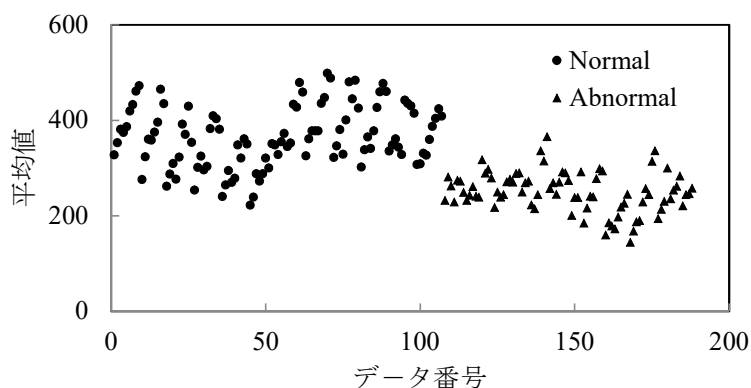


図 3.13 濃度ヒストグラム解析より計測した平均値の学習データの分布

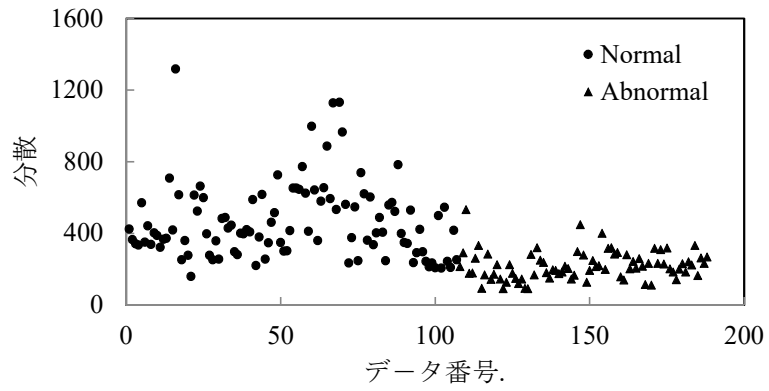


図 3.14 濃度ヒストグラム解析より計測した分散の学習データの分布

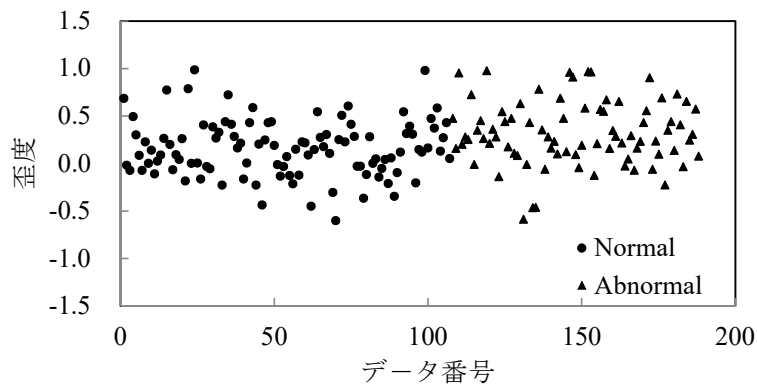


図 3.15 濃度ヒストグラム解析より計測した歪度の学習データの分布

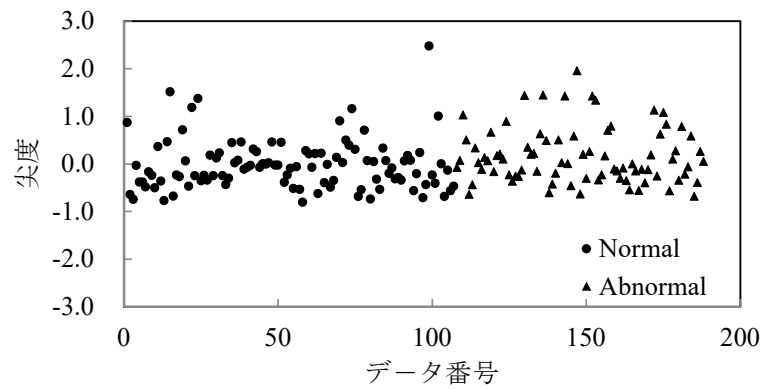


図 3.16 濃度ヒストグラム解析より計測した尖度の学習データの分布

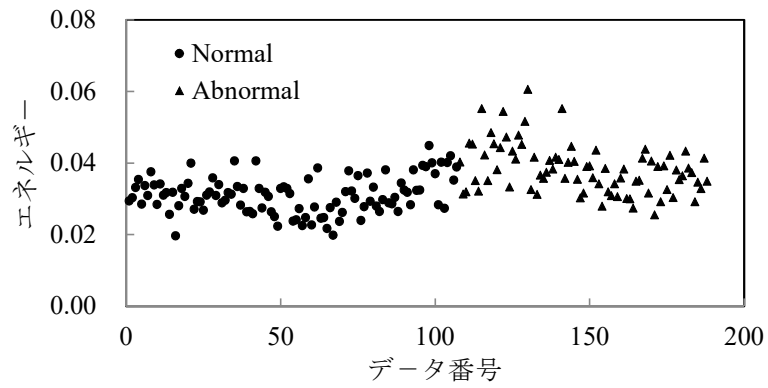


図 3.17 濃度ヒストグラム解析より計測したエネルギーの学習データの分布

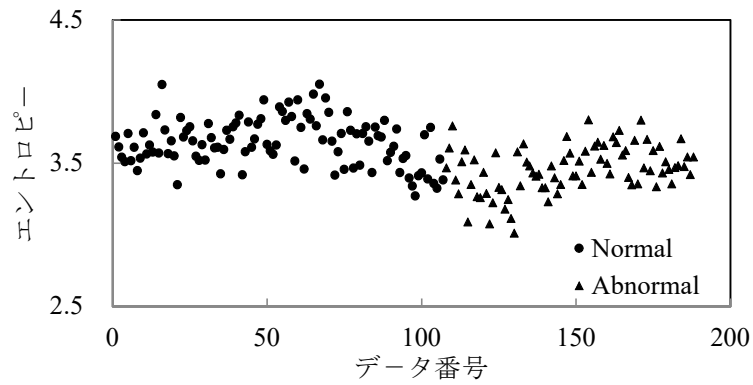


図 3.18 濃度ヒストグラム解析より計測したエントロピーの学習データの分布

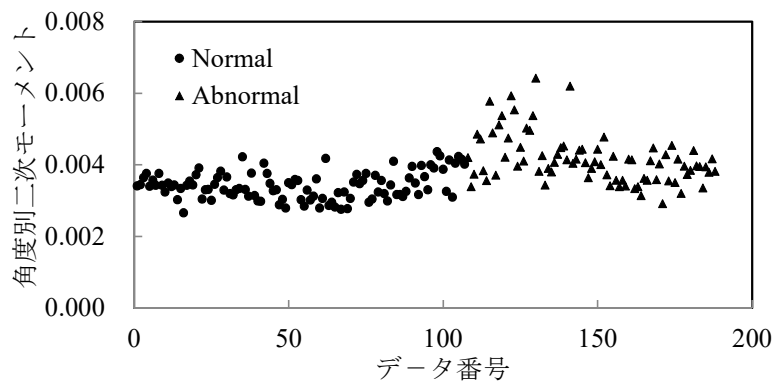


図 3.19 濃度共起行列より計測した角度別二次モーメントの学習データの分布

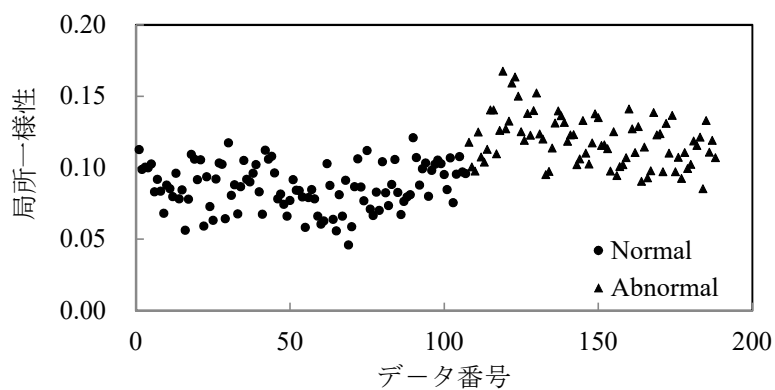


図 3.20 濃度共起行列より計測した局所一様性の学習データの分布

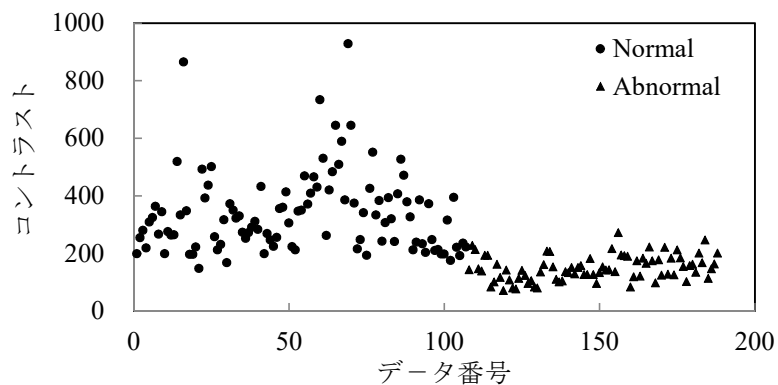


図 3.21 濃度共起行列より計測したコントラストの学習データの分布

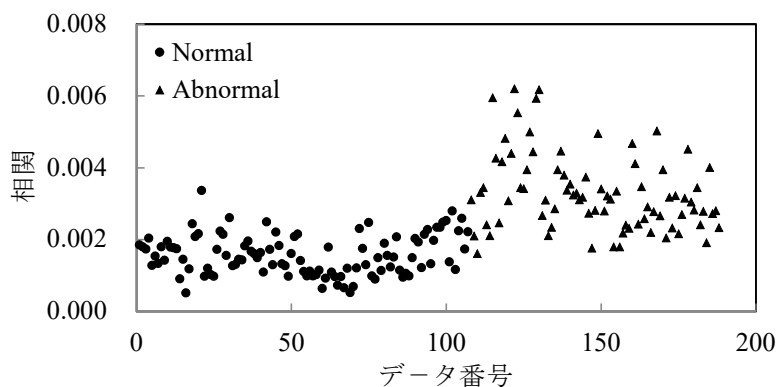


図 3.22 濃度共起行列より計測した相関の学習データの分布

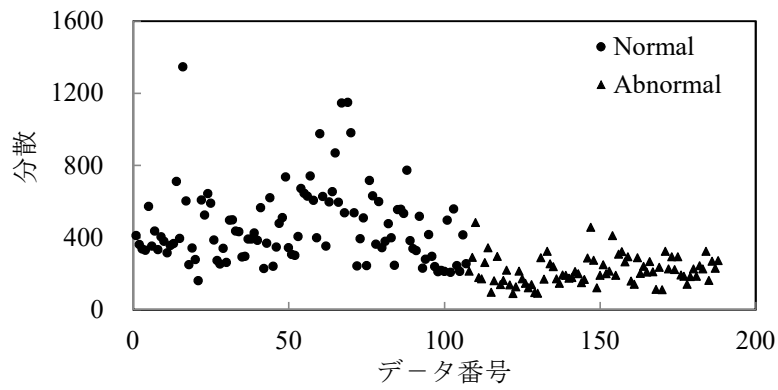


図 3.23 濃度共起行列より計測した分散の学習データの分布

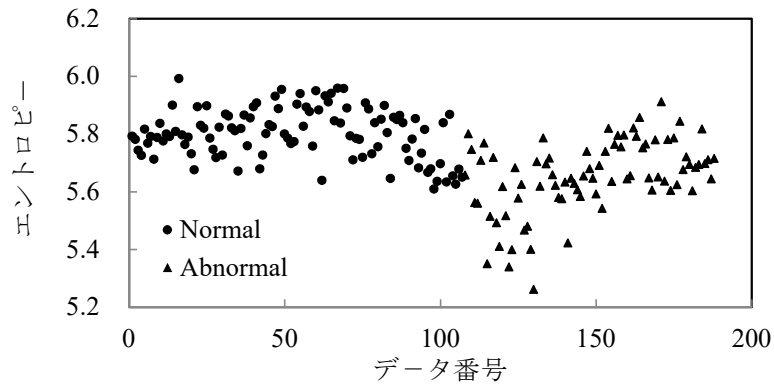


図 3.24 濃度共起行列より計測したエントロピーの学習データの分布

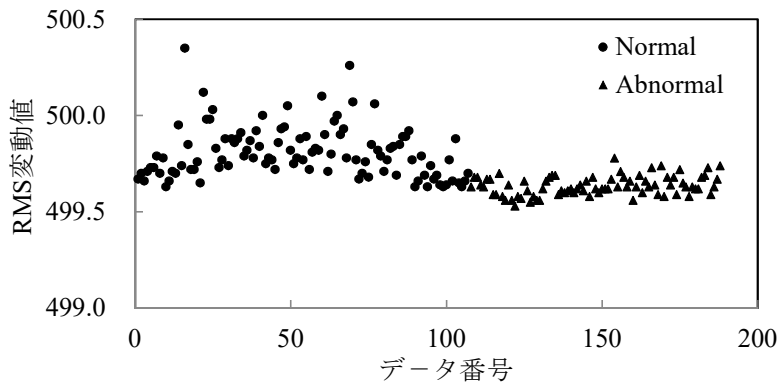


図 3.25 フーリエ解析より計測した RMS 変動値の学習データの分布

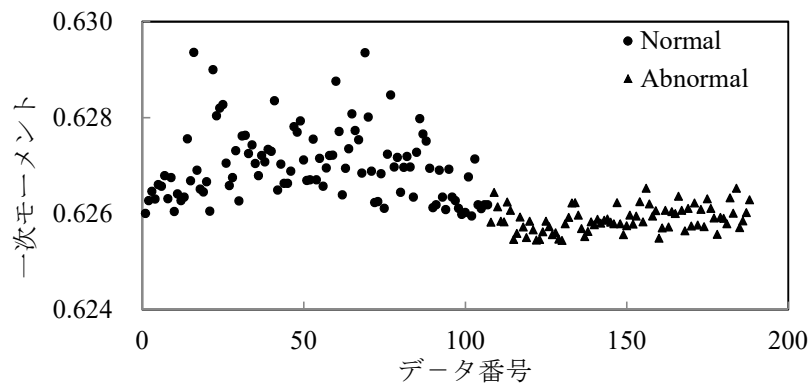


図 3.26 フーリエ解析より計測した一次モーメントの学習データの分布

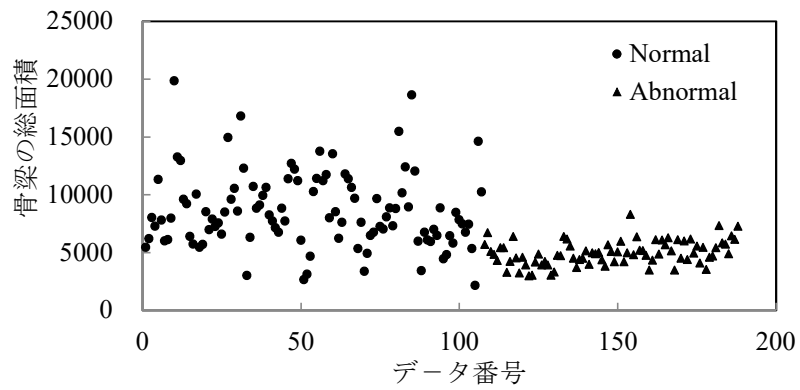


図 3.27 線成分の抽出より計測した骨梁の総面積の学習データの分布

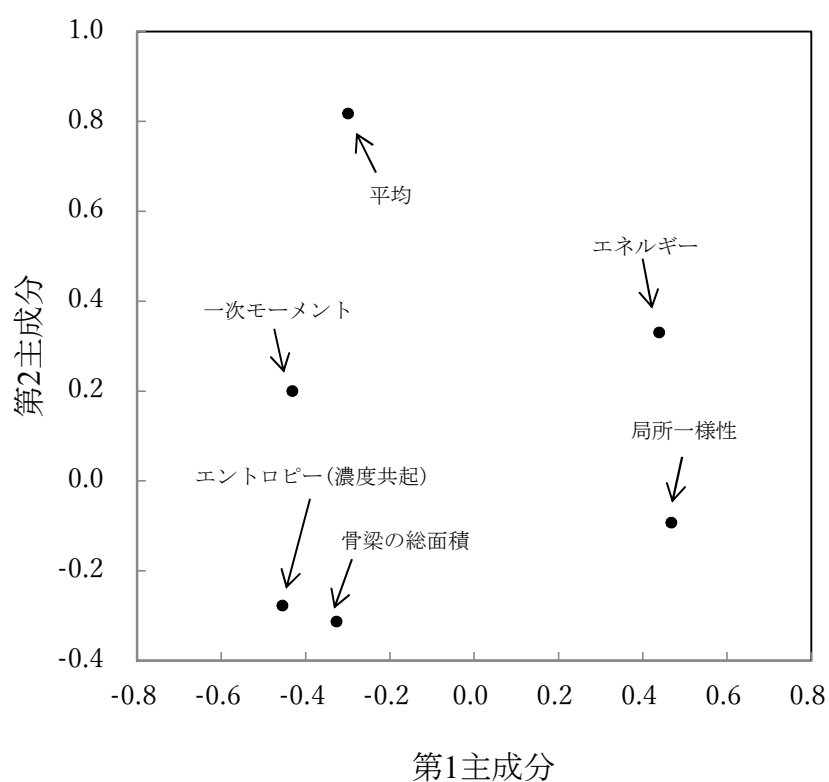


図 3.28 6 個の特徴量の主成分分析より求めた寄与率[80%]の主成分を軸とした学習データの固有ベクトルの分布

表 3.4 主成分分析を用いた特徴量削減の有無による識別性能の結果

特徴量数	特異度[%]	感度[%]	正識別率[%]
6	98.1	88.9	94.2
15	98.1	80.3	90.9

3.11 考察とむすび

本論文では、手部 CR 画像から関節リウマチの特徴である関節近傍の骨粗鬆症を定量的に評価するための手法を提案し、実画像データを用いた実験を行い、その有用性を検討した。

本論文では、濃度ヒストグラム解析、濃度共起行列、フーリエ解析および線(骨梁)成分の抽出を用いて 15 個の特徴量を計測した。一般的に特徴次元を高くしていくと相関の高い特徴量が混入する可能性が高くなり、計算量も次元のべき乗で増大する。また、有限個の学習データから識別器を設計する場合、識別率が低下することから、本論文では、計測した 15 個の特徴量を主成分分析と各特徴量の濃度分布から類似特徴量を削除し、6 個の有効特徴量を抽出した。図 3.29 から 3.34 に識別に有効な特徴量の正規化ヒストグラムを示す。図より、濃度ヒストグラム解析より求めた平均値、エネルギー、濃度共起行列から求めた局所一様性、エントロピー、フーリエ解析より求めた一次モーメント、線成分の抽出より求めた骨梁の総面積は、クラス間分散が大きく、識別に有効な特徴量であると考えられる。

濃度ヒストグラム解析より求めた平均値とエネルギーの特徴量は、図 3.29 および図 3.30 に示すように、正常例と比較して異常例は、平均値が低く、エネルギー値が高い値を示した。これは、異常例において骨梁または皮質骨から構成される関節近傍の骨構造の劣化による骨損失により、X 線の透過性が高くなり、ROI 内の骨構造が均一化しているに対応していると考えられる。

本論文では、骨構造の劣化が方向依存性を持つことも考慮し、画像の二次元的な濃度変化を捉えることのできる濃度共起行列を用いた。濃度共起行列から計測された局所一様性、エントロピーは、図 3.31 および図 3.32 に示すように正常例と比較して異常例は、局所一様性が高い値を示し、エントロピーは低い値を示した。これは、2 次元的な濃度分布の視点からも関節近傍の骨構造の劣化が ROI 内で均一に生じ、骨梁が減少していることに対応していると考えられる。一方、濃度共起行列

を用いた解析では、骨粗鬆症によって生じる微細な濃度変化を捉えるため、本論文では距離 1[`pixel`]、階調数 1024 とし、特徴量を計測した。この場合、階調数が大きいため、行列演算量が 1024^2 と膨大となり、計算に多くの時間を要する。従って、高速に特徴量を算出するためには、対象とする画像の階調数をどの程度まで小さくできるか検討する必要がある。

フーリエ解析から計測した一次モーメントは、図 3.33 に示すように正常例に比べ異常例で低い値を示した。これは、骨構造の劣化により、高周波成分からなる骨梁のエッジが減少したことに対応している。しかし、本論文で解析対象とした ROI のサイズが 16×16 [`pixels`] と小さなため、パワースペクトルの周波数間隔が大きくなり、細かな周波数成分の差を捉えることが難しいと考えられる。従って、ROI のサイズを大きくし、周波数間隔を小さくすることにより、僅かな病態の変化を捉えられる可能性があり、ROI の最適なサイズを決定するための手法の検討が必要である。

線成分の抽出から求めた骨梁の総面積は、図 3.34 に示すように正常例に比べ異常例で低い値を示した。この特徴量は、二次元で抽出される X 線画像から三次元的な構造を抽出したものである。つまり、骨構造をなす骨梁の重なりは、X 線画像上でコントラストとして捉えることができ、コントラストの高い骨梁ほど骨梁の三次元的な分布が密になっていることが推測される。従って、骨梁の総面積は、骨粗鬆症の進行した異常症例では、骨梁構造の劣化により重なって描出される骨梁が少なく、画像上ではコントラストの低い陰影として描出されることに対応している。

関節近傍に生じる局所的な骨粗鬆症は、関節リウマチの特徴的所見であるが、病態変化が軽微なことが多く、新たに出現した病巣や増悪した病巣を正確に読影することが難しいことが知られている。従って、日常診療において、主観的評価のみで正確に診断することは難しく、定量的評価法の開発が望まれているが、未だ確立された評価方法が存在し

ないため、DEXA法やDIP(Digital Image Processing)法から測定される骨密度を評価指標として代用している。しかし、DEXA法やDIP法は、全身性の骨粗鬆症の評価を対象とした検査であるため、解析対象部位が前者では、腰椎、股関節、踵骨および手関節、後者では第2中手骨であり、直接的に関節近傍の骨粗鬆症を計測することができない。

本手法は、関節近傍にROIを設定することで、局所的な領域の病態を定量的に評価することが可能であり、17症例188関節に適応した結果、提案手法の感度88.9[%]、特異度98.1[%]、正識別率94.2[%]という良好な結果を得た。これは、本手法の識別性能が専門医の主観評価とほぼ一致し、関節近傍に生じた骨粗鬆症の評価に有用であることを示している。

本手法において誤識別した例を図3.35に示す。誤識別の主な原因は、ROI内に石灰化陰影や強いエッジ成分が含まれていたことが挙げられる。これは、ROI内にX線吸収の高い構造物が存在した場合、本手法では微細な濃度変化が抽出できないことを示している。従って、ROIをこのような陰影を含まないように設定するか、もしくは、排除するなどの改良が必要である。

本手法では、対象とする特徴量のクラス間の共分散行列が等しくなれないため、二次識別関数を用いて識別を行った。この二次識別関数は、より複雑な境界面を表現でき、関数の自由度が増すため学習データに対する性能が向上するが、限られた学習データで識別関数を作成すると学習データに強く依存した関数となり、未知データに対する識別性能が低くなることがある。従って、識別性能を向上させるためには、大規模データベースによる学習用データの利用やSVM、ANN、DCNNなどの別の識別法を検討する必要がある。これらは今後の課題である。

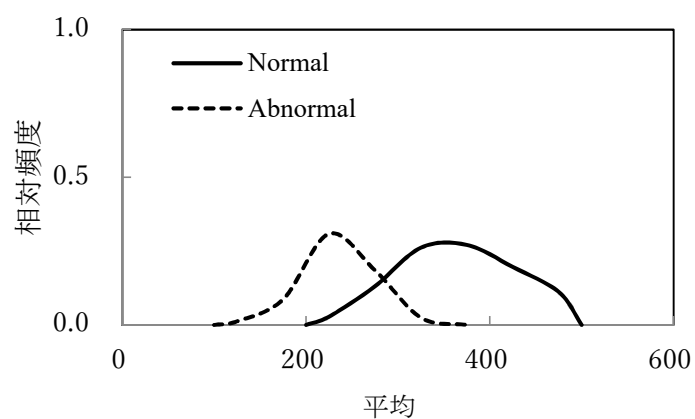


図 3.29 濃度ヒストグラム解析より計測した平均値の学習データの正規化ヒストグラム

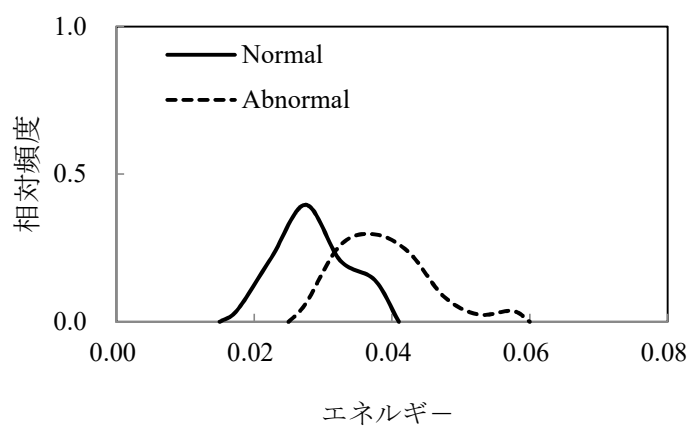


図 3.30 濃度ヒストグラム解析より計測したエネルギーの学習データの正規化ヒストグラム

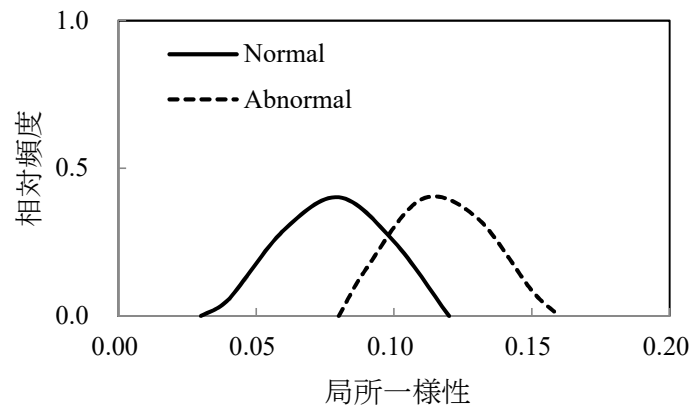


図 3.31 濃度共起行列より計測した局所一様性の学習データの正規化ヒストグラム

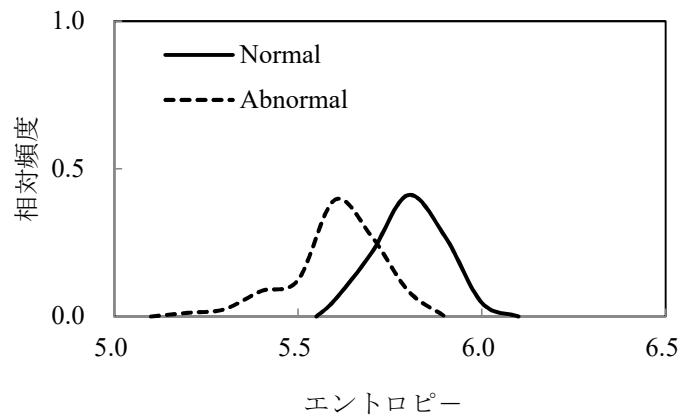


図 3.32 濃度共起行列より計測したエントロピーの学習データの正規化ヒストグラム

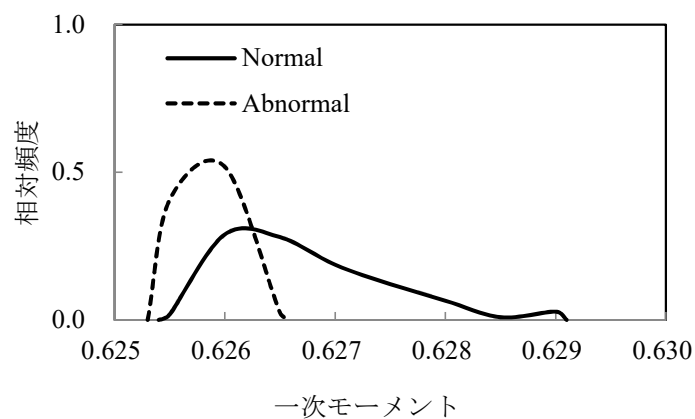


図 3.33 フーリエ解析より計測した一次モーメントの学習データの正規化ヒストグラム

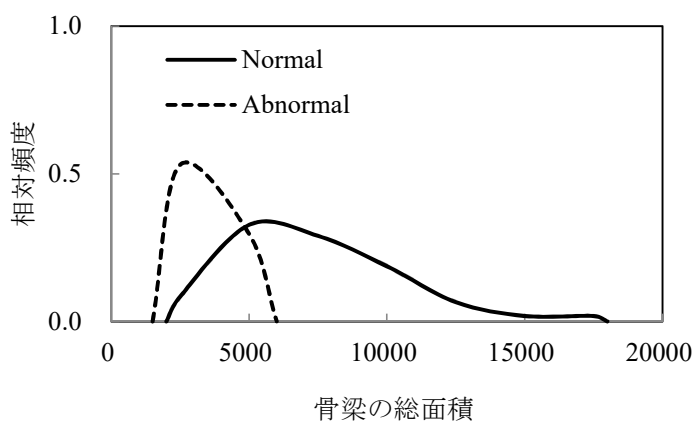


図 3.34 線成分の抽出より計測した骨梁の総面積の学習データの正規化ヒストグラム



(a) 強いエッジが存在したケース (b) 石灰化が存在したケース

図 3.35 誤識別した例

第 4 章 Multi Scale Gradient Vector Flow (MSGVF) Snakes 法に基づく手部 CR 画像からの指骨の自動 セグメンテーション法

4.1 はじめに

本論文では、コンピュータによる関節リウマチの診断を支援するための、画像解析法を用いた定量的な自動解析法の開発を目的としている。第 2 章および第 3 章では、関節リウマチによって起こる全身性及び局所性の骨粗鬆症を判別するための有効な特徴量について述べた。これらの特徴量を用いて自動的に病変部を識別するためには、解析対象のみを精度よく抽出することが不可欠となる。

画像のセグメンテーションは、画像内の対象物を抽出する処理で CAD システムの開発において根幹を成す技術の一つである。医療分野において、セグメンテーションの技術は、対象物が人体であることから、抽出対象とする臓器や腫瘍一つをとっても多種多様なうえ、個体(患者)の影響を大きく受けるなど一般的な画像を対象としたセグメンテーションに比べて難しいとされている。これを解決するため、多くの関連研究[44-51]が報告され、その精度向上に期待が寄せられている。

本論文で対象とする指骨のセグメンテーションについては、いくつかの関連研究が報告されている。Langsら[51]は、ASMと画像特徴量を用いた指骨のセグメンテーションを提案した。しかし、骨の輪郭は、健常者の骨の形状および局所的なテクスチャの統計的モデルからなるASMによって抽出されたため、病変を有する患者のセグメンテーションの精度は低い。Rammeら[98]は、期待値最大化アルゴリズムを用いた半自動節骨セグメンテーション法を提案したが、指領域の初期点などの事前情報を与える必要があり自動抽出には至っていない。

本章では、手部CR画像から関節リウマチにより指骨に生じる病変の定量的な解析を行うため、MSGVF Snakes法[42]を用いた指骨領域のセグメンテーション技術に関する画像解析手法について述べる。

手法としては、手部 CR 画像から各指骨領域の粗抽出後、その結果からサ

ンプリングされた制御点から初期輪郭を設定し, MSGVF Snakes 法による最終的な指骨領域の抽出を行う。

提案する手法の有用性は, 関節リウマチと診断された 13 症例に適用し, 医師により手動で抽出された結果との比較による検証を行う。

4.2 画像解析手法の概要

手部 CR 画像から各指骨領域の抽出を行うための画像処理手順を図 4.1 に示す。また, 図 4.2 に抽出対象である指骨の解剖学的名称を示す。提案法は, 原画像を入力し, トップハット変換処理により軟部陰影の除去を行う。次に, 粗抽出処理による各指骨のおおまかな位置, 輪郭を求め粗抽出を行う。得られた粗抽出の結果をもとに初期輪郭を与え, MSGVF Snake 法により詳細な領域抽出を行い, 最終的に末節骨, 中節骨, 基節骨の指骨領域の抽出結果を得る。以下に画像処理の詳細について述べる。

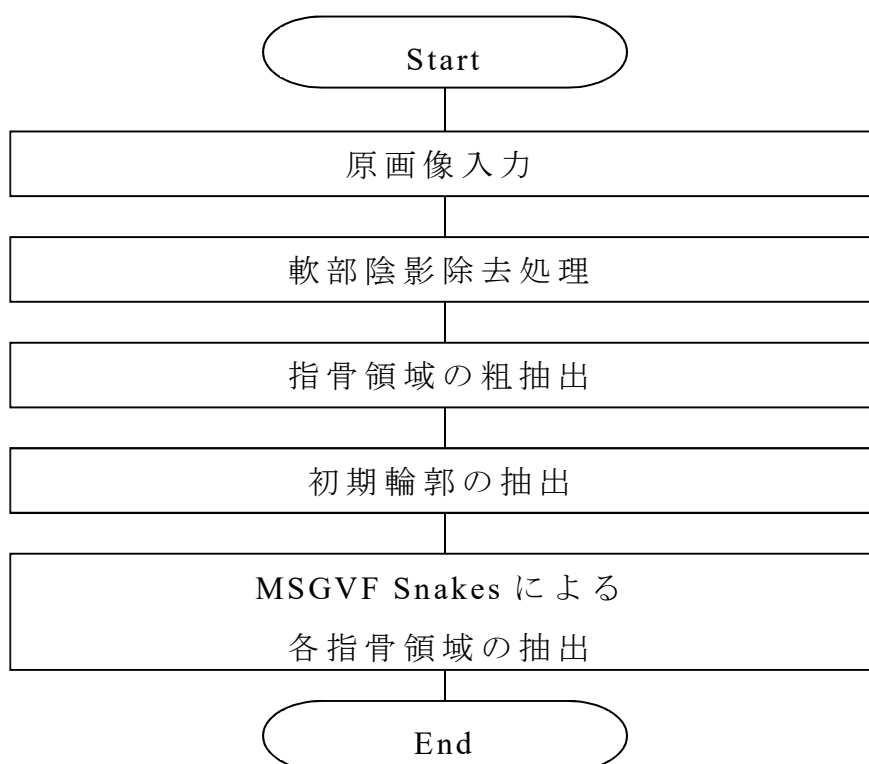


図 4.1 各指骨領域の抽出の流れ



図 4.2 抽出対象の指骨画像と解剖学的名称

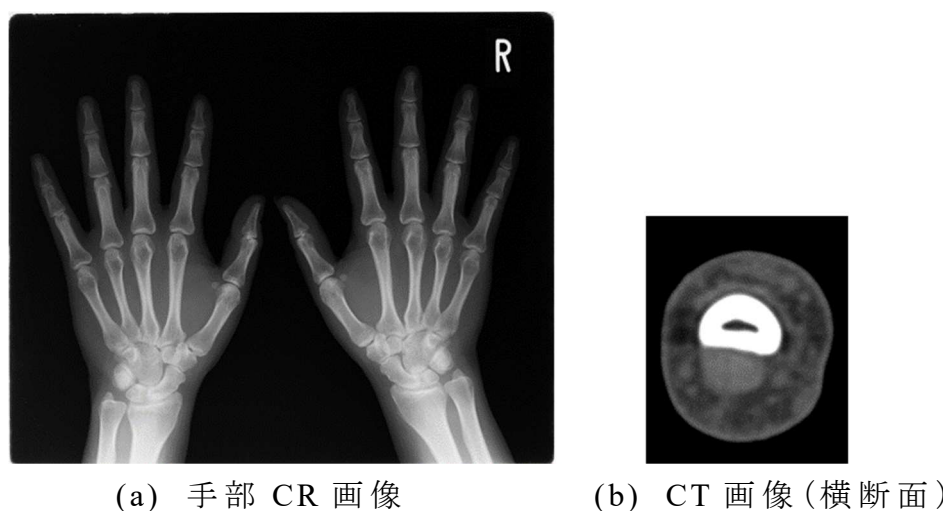


図 4.3 解析対象とする手部 CR 画像と指の CT 画像

4.2.1 軟部陰影除去処理

解析対象とする手部 CR 画像と指の CT 画像 (横断像) を図 4.3 に示す. 同図より, 指は脂肪, 腱および筋肉からなる軟部組織と骨組織が重なって描出されている. 従って, 骨領域だけを正確に抽出するためには軟部陰影を除去する必要がある. 本論文では, モルフォロジー演算を用いたトップハット変換処理 [99] を利用し, 軟部陰影の除去を行う.

トップハット変換は, ミンコフスキー和とミンコフスキー差を用いたモルフォロジ

一演算処理の一つである.

n 次元ベクトル \mathbf{x} とした入力関数を $f(\mathbf{x})$, 構造関数を $g(\mathbf{x})$ とした場合, ミンコフスキー和とミンコフスキー差は次式で表される.

$$[f \oplus g](\mathbf{x}) = \max_{\substack{\mathbf{x}-\mathbf{u} \in F \\ \mathbf{u} \in G}} \{f(\mathbf{x}-\mathbf{u}) + g(\mathbf{u})\} \quad (4.1)$$

$$[f \ominus g](\mathbf{x}) = \max_{\mathbf{u} \in G} \{f(\mathbf{x}-\mathbf{u}) - g(\mathbf{u})\} \quad (4.2)$$

ここで, F および G は, 関数 $f(\mathbf{x})$ および構造関数 $g(\mathbf{x})$ の定義域である. また, 構造関数 $g(\mathbf{x})$ の対称関数 $g(\mathbf{x})^s$ を次式に示す.

$$g(\mathbf{x})^s = g(-\mathbf{x}) \quad (4.3)$$

また, 入力関数 f に対して構造関数 g を用いた次式を定義する.

$$f_g(\mathbf{x}) = [(f \ominus g^s) \oplus g](\mathbf{x}) \quad (4.4)$$

式(4.4)は, オープニングと呼ばれるモルフォロジー演算処理である. ここで入力関数 f と f_g には次式の関係が成り立つ.

$$f_g(\mathbf{x}) \leq f(\mathbf{x}) \quad (4.5)$$

また, トップハット変換の出力関数を $y(\mathbf{x})$ とした場合, トップハット変換は次式で与えられる.

$$y(\mathbf{x}) = f(\mathbf{x}) - f_g(\mathbf{x}) \geq 0 \quad (4.6)$$

この処理により, 構造関数より緩やかな変化を示す部分は除去されることになる.

本論文では, 式(4.4)によるオープニング処理により, 骨領域に相当する部分がぼやけて消えるため, 原画像との差分演算を行うことにより, 結果的に手部 CR 画像中の軟部陰影が消え, 骨領域のみが抽出される. 図 4.4 に手部 CR 画像にトップハット変換処理を施した一例を示す. 同図より, トップハット変換処理により軟部陰影が除去され, 手の骨だけが描出されていることが分かる.

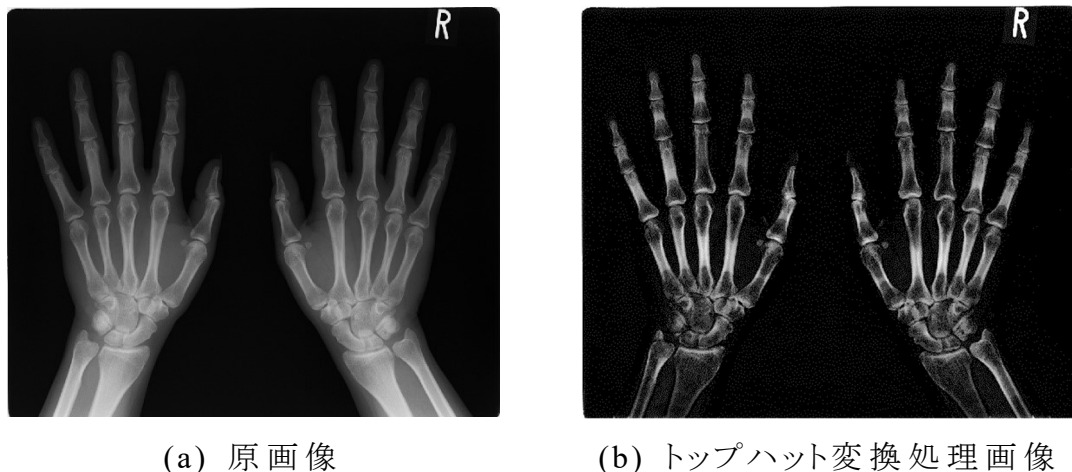


図 4.4 トップハット変換処理の一例

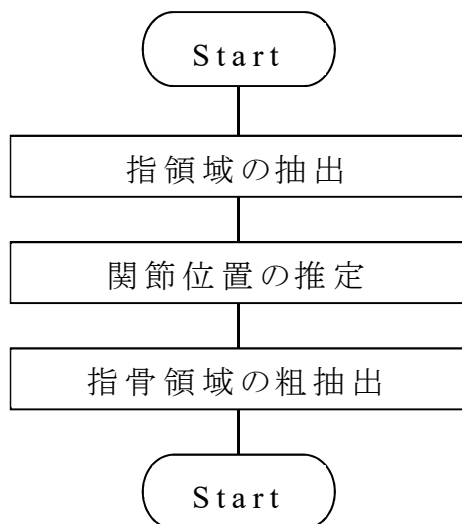


図 4.5 指骨領域の粗抽出の流れ

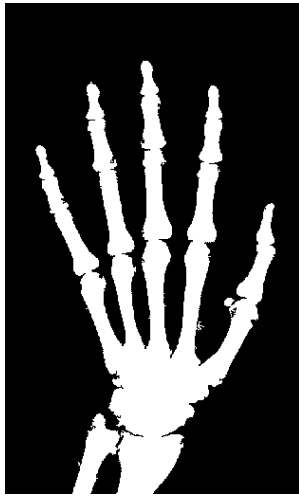
4.2.2 指骨領域の粗抽出法

図 4.5 に指骨領域の粗抽出の大まかな流れを示す. この指領域の粗抽出では, トップハット変換処理により軟部陰影を除去した画像から, 図 4.2 に示す末節骨, 中節骨および基節骨の指骨領域の粗抽出を行う. 手法としては, まず骨領域に対する境界線追跡[100]を行い, その結果から指と指との間の谷部分を検出し, 左右の 5 本の指を個々の領域に分割する. 次に, 抽出された各指領域に対し, アフィン変換により主軸が X 軸に対し垂直となるように画像を回転させ, 垂直方向の関節部分の周辺を強調するために垂直方向の Sobel Filter[101]を施す. この関節部分の強調画像に対し, X 軸方向の水平投影デ

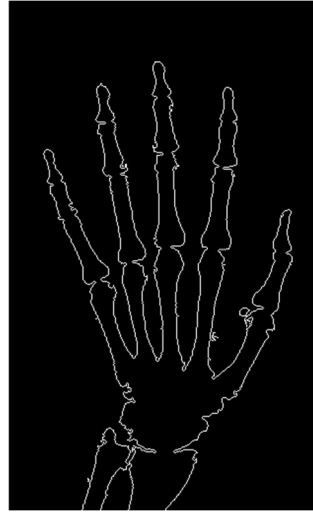
一々の分布を考慮することにより、関節位置を推定する。この推定結果を用い、末節骨、中節骨および基節骨の領域に分離する。しかし、直線での分離では、抽出対象である注目指骨領域以外にも、上下に隣接する他の指骨領域を誤って抽出する恐れがある。そこで本論文では、水平方向での分離後、注目する指骨領域とそれ以外の指骨領域とを分離するため、解剖学情報を用いる。ここでいう解剖学情報とは、CR 画像において指骨間には濃度値の低い関節裂隙が存在するという前提条件を指す。この解剖学情報を利用し、判別分析法 [102]による二値化処理により指骨領域間と推定される区間を自動的に検出し、注目指骨領域とそれ以外の指骨領域を分離する。最終的に、分離後の領域に対し、雑音除去と穴埋め処理を施した結果を粗抽出結果とする。以下に処理の詳細を述べる。

4.2.2.1 指骨領域の抽出

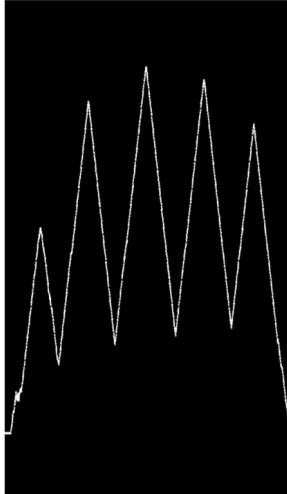
指骨領域の抽出は、境界線追跡により、指骨領域の輪郭を求め、境界線追跡により得た情報をもとに、左右の 5 本の指を個々の領域として分割する。具体的には、輪郭線から y 座標を抽出することにより指と指の境界を推定し、各指に分離する。これは、谷の部分が指と指の間の境界領域付近であると推定できるためである。実際の指の領域分割処理の一例を図 4.6 に示す。同図 (a)はトップハット変換処理で得られた指骨領域に対し、二値化処理と雑音除去処理を施したものである。この同図 (a)に対して境界線追跡を施すと同図 (b)が得られ、この情報から、 y 座標の値をプロットしたものが同図 (c)となる。同図 (c)で谷の部分が指と指の間の境界領域付近であると推定できるため、この座標値を用いて最終的に、同図 (d)のように各指領域に分離される。



(a) 二値画像



(b) 境界線追跡画像



(c) y 座標値のプロット



(d) 各指の領域分割画像

図 4.6 指骨の領域分割処理の一例

4.2.2.2 水平投影データによる関節の推定

水平投影データの分布は、y 軸上のある 1 点から、x 軸方向すべての 1-画素を数えた値である。以下の式で表現できる。

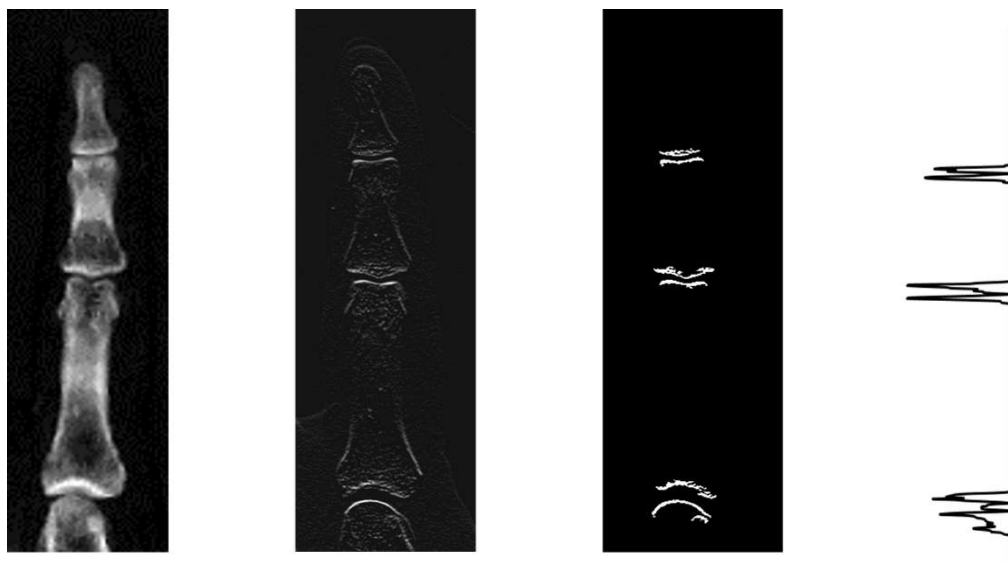
ある画像 f_{ij} ($i = 0, 1, \dots, m; j = 0, 1, \dots, n$) が与えられたとき、

$$Y_i = \sum_{j=0}^n f_{ij} \quad (i = 0, 1, \dots, m) \quad (4.7)$$

となる。これにより大まかな画素の集合状態を把握することができる。

本論文では、指の関節位置の推定に本手法を用いる。関節領域の推定処

理の一例を図 4.7 に示す. Affine 変換により主軸が x 軸と垂直になるように回転させた指 1 本ごとの領域(同図(a))に対して y 軸方向の Sobel Filter を施すことにより, DIP(Distal Interphalangeal)関節, PIP(Proximal Interphalangeal)関節および MP(Metacarpophalangeal)関節の領域を強調した画像が得られる(同図(b)). 得られた画像に対して二値化処理を施し(同図(c)), x 軸方向の周辺分布を求めると, 関節領域付近で周辺分布が高くなる. 周辺分布の高さから, 親指では上位 2 つ, 親指以外では上位 3 つが関節領域の位置であると推定できる(同図(d)).



(a)指の抽出画像 (b)関節強調 (c)二値化画像 (d)水平投影データ

図 4.7 関節領域の推定処理の一例

4.2.2.3 注目指骨領域の粗抽出

前述の指の関節領域の推定により得られた関節分離画像から、注目する指骨領域の最終的な粗抽出を行った一例を図 4.8 に示す。同図(a)が関節領域の推定結果から、注目する指骨領域を求めた結果である。しかし、注目する指骨領域以外にも、注目指骨領域の上、下、もしくはその両方に隣接する他の指骨領域も含んでいる。そこで、関節分離画像に対して二値化処理を施す(同図(b))。この二値化処理は、手部 CR 画像において指骨間には関節裂隙が存在するという解剖学情報を用いている。このときの二値化の閾値は、指骨ごとに骨の密度および濃淡レベルが異なるため、判別分析法により閾値を自動決定する。

本論文では、関節分離画像ごとに判別分析法を適用し、二値化の閾値を求める。ただし、実際に求めた閾値をそのまま適用した場合、指骨領域の境界の濃度の淡い部分や、特に指先などで領域の欠損の恐れがあるため、判別分析法で決定した閾値の定数倍(本実験では 0.6 倍)で二値化処理を行う。つまり、関節分離画像ごとに、濃度の淡い部分の欠損が生じないような閾値を決定することを意味する。関節分離画像を判別分析法により決定した閾値を用い、二値化した画像の例を図 4.8(b)に示す。

次に、判別分析法により求めた閾値をもとに二値化した画像に対し、注目する指骨領域とそれ以外の指骨領域との分離を行う。本論文では、黒画素と白画素との位置関係から、指骨と指骨の間の領域を推定し、その領域を背景画素に置き換え、指骨の分離を行う。白画素と黒画素を含んだ数種類の構造要素を作成し、二値画像に対し、構造要素をラスタ走査し、構造要素に一致する箇所が発見できたときのみ、その指骨領域を背景領域に置換する。これらを繰り返すことにより、注目する指骨領域とそれ以外の指骨領域との分離を図る。その例を図 4.8(c)に示す。その後、同図(d)に示すように、上下に隣接する注目外の指骨領域を削除し、面積による閾値処理を施し(同図(e))、穴埋め処理を施し、注目指骨領域の最終的な粗抽出結果(同図(f))を得る。



(a) 関節分離画像



(b) 二値画像



(c) 指骨間の分離



(d) 注目外指骨領域の
削除



(e) 雑音除去



(f) 注目指骨領域の
粗抽出

図 4.8 注目指骨領域の粗抽出

4.2.3 MSGVF Snakes による詳細な指骨領域の抽出

粗抽出の結果に対し、境界線追跡を行い、指骨の輪郭をサンプリングする。そのサンプリング点を初期制御点として与え、MSGVF Snakes による詳細な指骨領域の抽出を行う。MSGVF Snakes による各指骨領域抽出のフローチャートを図 4.9 に示す。まず、スケールを設定し、そのスケールに対応したエッジマップを計算し、それを用いてMSGVFを計算する。得られるMSGVFに基づき、動的輪郭が収束するまでベクトル場の方向に制御点を移動させ、スケールの値を「-1」する。その後、収束後の制御点を初期輪郭とし、同じ処理をスケール λ_0 になるまで繰り返す。大きなスケール λ_{M-1} からスケール λ_0 (原画像)まで繰り返すこと

により、ノイズの影響を受けにくい大局的な抽出から、徐々に局所的な抽出を行うことが可能である。また、制御点の補間方法として、B-スプライン補間[103]を用いる。B-スプライン補間を用いることにより、制御点同士を滑らかにつなぐことが可能となる。

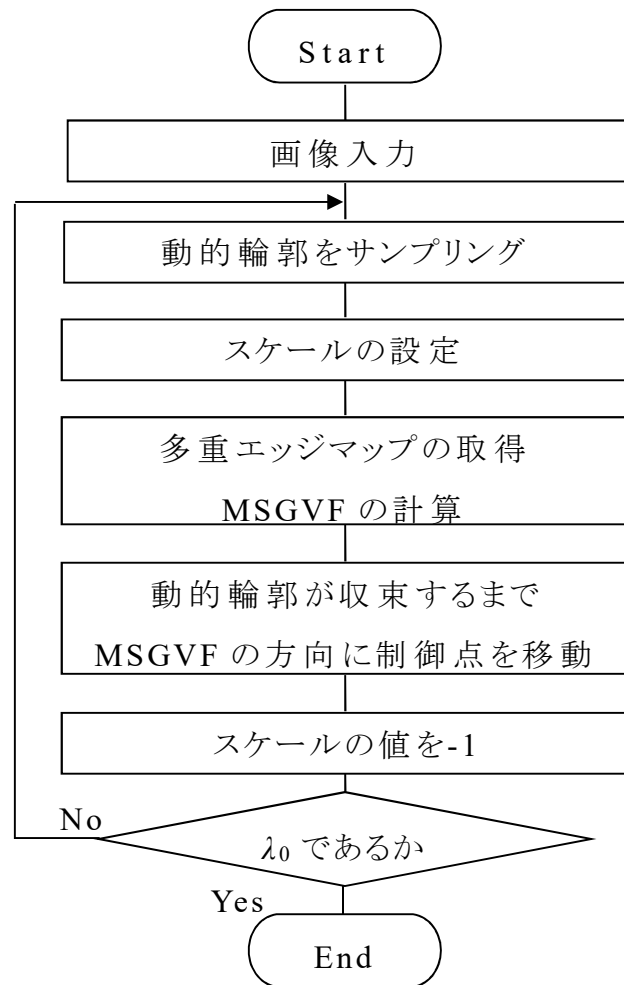


図 4.9 MSGVF Snakes のフローチャート

4.2.3.1 MSGVF Snakes

Snakes 法[38,39]における収束の動きは、内部と外部の力から構成されるエネルギー関数を最小化することで制定される。パラメータ化された Snakes の位置を、 $r(s) = (x(s), y(s))$ と表すと、一般的な Snakes のエネルギー関数は次式のよ

$$E_{snake} = \int_0^1 [E_{int}(r(s)) + E_{ext}(r(s))] ds \quad (4.8)$$

このとき、 E_{int} と E_{ext} はそれぞれ、内部エネルギーと外部エネルギーを表しており、内部エネルギーは、動的輪郭を滑らかに保つように定義されている。外部エネルギーは ROI の画像特徴に向かって動的輪郭を導くために用いられる。この外部エネルギーに MSGVF で得られたベクトル場を用いた手法が MSGVF Snakes である。

ここで、 E_{int} と E_{ext} の式を以下に示す。

$$E_{int} = \frac{(\alpha|r_s(s)|^2 + \beta|r_{ss}(s)|^2)}{2} \quad (4.9)$$

$$E_{ext} = \frac{u_\lambda(x,y) \times u_\lambda(\bar{x},\bar{y}) + v_\lambda(x,y) \times v_\lambda(\bar{x},\bar{y})}{((u_\lambda(x,y))^2 + (v_\lambda(x,y))^2) \times ((u_\lambda(\bar{x},\bar{y}))^2 + (v_\lambda(\bar{x},\bar{y}))^2)} \quad (4.10)$$

式(4.9)は、一般に用いられる曲線の広がり具合を表す。式(4.10)は、エッジ付近での向かい合うベクトルが逆方向であるという特徴を利用し、ベクトルの内積を用いる。また、式(4.10)においての (\bar{x}, \bar{y}) は、移動後の制御点を示しており、移動量は位置 (x, y) における MSGVF の向きである。 (\bar{x}, \bar{y}) の式を以下に示す。

$$\bar{x} = x + \eta u(x, y) \quad (4.11)$$

$$\bar{y} = y + \eta v(x, y) \quad (4.12)$$

なお、式(4.9)での α 、 β と式(4.11)、式(4.12)での η はそれぞれ正の定数である。 E_{int} は、特に閉曲線を小さくしようとする働きがあるが、これは動的輪郭が抽出対象の外に設置されている場合に大きな役割を果たす。本論文における動的輪郭は、抽出対象に依存する場合がほとんどであるため、 E_{int} に重みを付けず α 、 β ともに 0.01 という小さな値に設定する。また、 η は移動量が最大で 1[pixels]となるようにベクトルのノルムと設定する。

MSGVF とは、尺度空間理論に基づき、スケール $\lambda_i (i = 0, 1, \dots, M - 1)$ によって粗くした画像のエッジマップを用い、ベクトル場を表現する手法である。従来の

GVF[40,41]はノイズの影響を受けやすく、局所的なベクトル場を形成するという特徴がある。一方、MSGVF は、粗くした画像から得られるエッジマップを用いることにより、原画像におけるエッジマップに比べ、エッジに集中するベクトルの範囲を広くするため、大局的にベクトル場を形成することができる。この特徴により、Snakes における初期輪郭が抽出対象の輪郭と離れている場合にも対象の輪郭に収束し、また粗くした画像を用いるのでノイズの影響を受けにくく、正確に領域抽出を行うことが出来る。以下に、MSGVF の計算過程を示す。

まず、スケール λ のMSGVFは、以下の式を最小化することにより得られる。

$$E_{GVF} = \iint g(|\nabla A_\lambda|)(u_x^2 + u_y^2 + v_x^2 + v_y^2) + \iint (1 - g(|\nabla A_\lambda|)) \left((u - (A_\lambda)_x)^2 + (v - (A_\lambda)_y)^2 \right) dx dy \quad (4.13)$$

スケール λ で原画像 $I_0(x, y)$ のGVFは、 $(u_i(x, y), v_i(x, y))$ で表される。この集合は、画像 $I_0(x, y)$ のMSGVFと呼ばれる。ここで、式(4.13)において、 A_λ は多重スケールエッジマップと呼ばれ、 A_λ および $g|\nabla A_\lambda|$ は次式のように表される。

$$A_\lambda(x, y) = |\nabla I_\lambda(x, y)| \quad (4.14)$$

$$g|\nabla A_\lambda| = \exp\left(-\frac{|\nabla A_\lambda|}{L}\right) \quad (4.15)$$

このとき L は、結果として得られるベクトル場の形状を制御するために使用される正の定数である。 L を小さく設定した場合、エッジマップの影響を大きくすることが可能となる。従って、本論文では、エッジに集中するベクトル場を用い、能動的輪郭を制御するため、 L を0.01と小さく設定する。

ここで、多重スケール表現について説明する。原画像の多重スケール表現を作成する方法はいくつか存在するが、計算の簡略化のために平均フィルタの単位パルス応答を用いる。よって、スケール λ における平滑化画像 $I_\lambda(x, y)$ と平均フィルタの単位パルス応答は、以下の式で表す。

$$I_\lambda(x, y) = \sum_m \sum_n h_\lambda(m, n) I_0(x - m, y - n) \quad (4.16)$$

$$h_\lambda(x, y) = \begin{cases} \frac{1}{(2\lambda+1)^2} & -\lambda \leq x, y \leq \lambda \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (4.17)$$

このとき、カーネルサイズは $(2\lambda + 1) \times (2\lambda + 1)$ である。式(4.17)の λ の値を変更することにより、さまざまなスケールで原画像を平滑化し、大局的なベクトル場や、局所的なベクトル場の生成を可能とする。

4.2.3.2 B-スプライン

B-スプライン曲線は、制御点とノットと呼ばれるパラメータによって定義される曲線である。B-スプライン曲線は、局所的に定義されているため、制御点が及ぼす影響の範囲は局所的に限られる。この特徴は、動的輪郭モデルの細かい部分の変化に対応できるという利点があるため、動的輪郭法との組み合わせが用いられている。また、制御点を少なく設定した場合においても、滑らかさを維持したまま曲線が近似可能である利点も、処理時間短縮につながるため、動的輪郭法と組み合わせられる理由の一つとして挙げられる。本論文においても、処理時間の短縮を図るため、B-スプラインを採用する。ここで、B-スプラインの計算方法について述べる。本論文では、3次元方程式 B-スプラインモデルを用いる。動的輪郭 $r(s) = (x(s), y(s)) (0 \leq s \leq 1)$ が閉曲線であると仮定し、 $(C_0, \dots, C_N) (C_0 = C_N)$ が制御点の集合であり、このとき $C_i = (cx_i, cy_i)$ は一様にサンプリングされた動的輪郭のサンプリング点であるとした場合、動的輪郭は N 次曲線近似によって得ることができる。 C_i と C_{i+1} の間の曲線の抽出は、 C_{i-1} , C_i , C_{i+1} , C_{i+2} によって次のように定義される。

$$\mathbf{r}_i(s) = \frac{1}{6} [s^3 \quad s^2 \quad s \quad 1] \begin{bmatrix} -1 & 3 & -3 & 1 \\ 3 & -6 & 3 & 0 \\ -3 & 0 & 3 & 0 \\ 1 & 4 & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_{i-1} \\ C_i \\ C_{i+1} \\ C_{i+2} \end{bmatrix} \quad (4.18)$$

このとき、 $C_{-1} = C_{N-1}$, $C_{N+1} = C_1$, $i = 0, 1, \dots, N-1$ である。式(4.18)は、次式のように書くことができる。

$$\mathbf{r}_i(s) = \sum_{i=0}^{N-1} B_i(s) C_i \quad (4.19)$$

ここで、 $B_i(s)$ は、B-スプライン基底関数である。この基底関数は、ノットベクトルと呼ばれる要素により特徴づけられる。

4.3 実験

4.3.1 実験環境

本論文で実験に使用する画像は、関節リウマチと診断された 13 症例の手部 CR 画像である。図 4.10 に実験に使用する手部 CR 画像の一例を示す。全症例は、関節の変形を伴わない初期のリウマチ患者である。また、本論文における開発環境、撮影環境および画像情報を表 4.1 から 4.3 に示す。

表 4.1 PC の主要スペック

OS	Microsoft Windows 7
CPU	Intel ^(R) Core ^(TM) i3-2120CPU@3.30 [GHz]
Memory	8.0[GB]
Compiler	Microsoft Visual Studio 2010

表 4.2 撮影環境

X 線発生装置	UD150B-30(島津製作所社製)
撮影条件	管電圧 44[kV] 管電流 160[mA] 0.025[sec] 撮影距離 100[cm]

表 4.3 画像情報

CR 装置	FCR5000 (富士写真フイルム社製)
輝尽性蛍光板	ST-V 型(富士写真フイルム社製)
画像サイズ	2010×1670[pixels]
画素サイズ	0.15[mm]
階調数	1024 階調(10[bits])



図 4.10 実験に用いる手部 CR 画像の一例

4.3.2 性能評価

本手法のセグメンテーションの性能評価は、医師により手動で計測されたセグメンテーション結果(ゴールドスタンダード)との一致率を比較するため Jaccard の一致率 (Jaccard Similarity Coefficient: JSC) [17]を用いて行う。

JSC は次式により算出される。

$$JSC[\%] = (A_p \cap A_G) / (A_p \cup A_G) \quad (4.20)$$

ここで、 A_p は提案法により自動計測された指骨領域の面積 (pixels)、 A_G は医師により手動で計測された指骨領域の面積 (pixels)である。

4.3.3 実験結果

全症例に対する本手法と医師により手動で計測されたゴールドスタンダードの指骨領域の面積の比較を図 4.11 に示す。同図より、本手法とゴールドスタンダードの指骨の面積が一致することを示す 45 度の直線付近に分布していることが分かる。全症例の平均 JSC は $73.1 \pm 23.7\%$ であった。しかし、面積の小さな領域(末節骨)で過大抽出されるケースが多くみられた。図 4.12 から図 4.14 に指を構成する末節骨、中節骨、基節骨の 3 つの骨別における面積の比較結果と表 4.4 に JSC の一致率の結果を示す。指先に位置する末節骨の JSC は、 $46.4 \pm 12.5[\%]$ であり、図 4.12 よりゴールドスタンダードより面積が大きく、過大抽

出されるケースが多いことがわかる. 中節骨, 基節骨の JSC は, $81.8 \pm 14.9[\%]$ と $93.3 \pm 5.4 [\%]$ と高い値を示し, 図 4.13 と 4.14 より, 本手法とゴールドスタンダードの指骨の面積がよく一致していることが分かる. 図 4.15 に提案法による抽出結果とゴールドスタンダードの画像の一例を示す. 同図の JSC は末節骨 99%, 中節骨 98%, 基節骨 98% であり, 本手法の抽出結果がゴールドスタンダードとよく一致し, 指骨領域を精度良く抽出できているといえる.

表 4.4 JSC による提案法の性能評価の結果

	JSC : Jaccard Similarity Coefficient
末節骨	$46.1 \pm 12.5[\%]$
中節骨	$81.8 \pm 14.9[\%]$
基節骨	$93.3 \pm 5.4[\%]$
平均	$73.1 \pm 23.7[\%]$

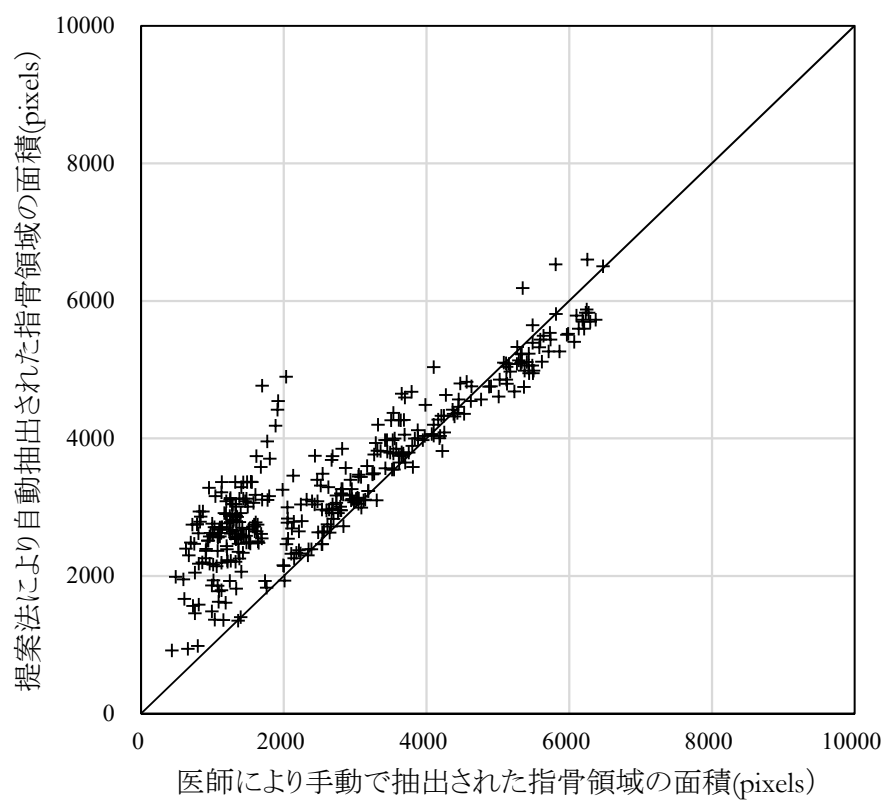


図 4.11 本手法と医師により手動で計測された指骨領域の面積の関係

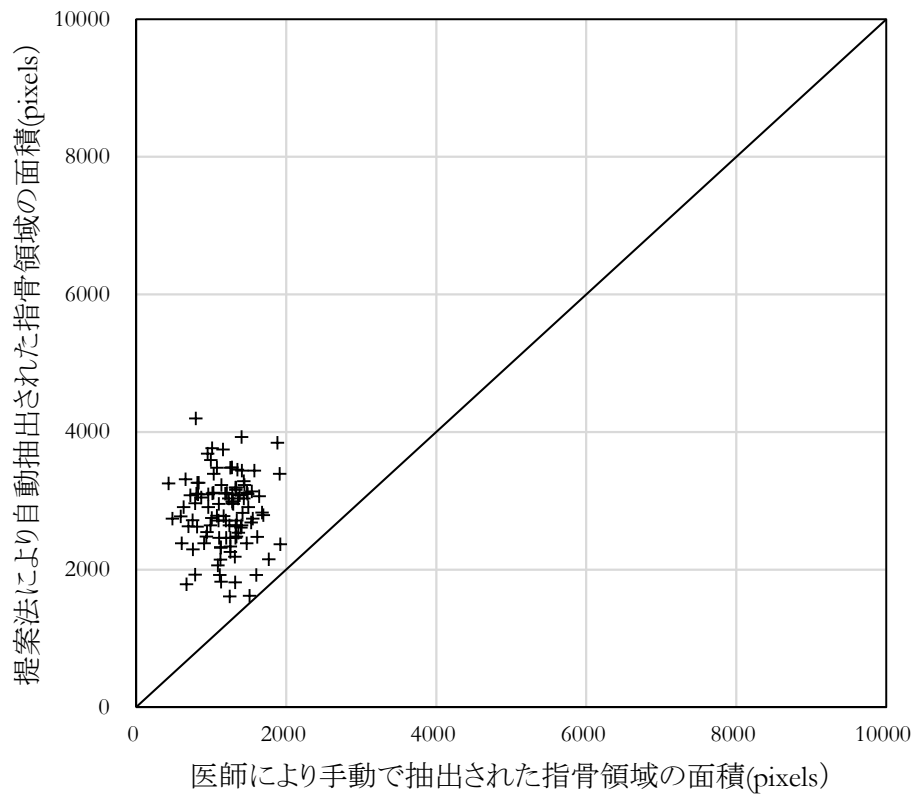


図 4.12 末節骨における本手法と医師により手動で計測された指骨領域の面積の関係

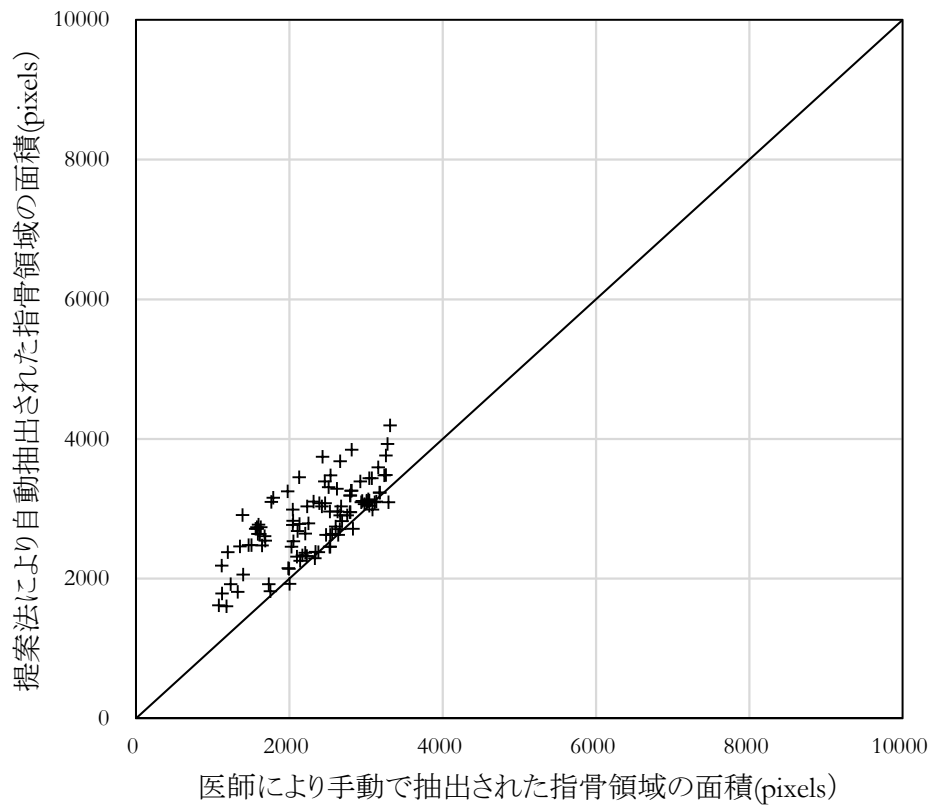


図 4.13 中節骨における本手法と医師により手動で計測された指骨領域の面積の関係

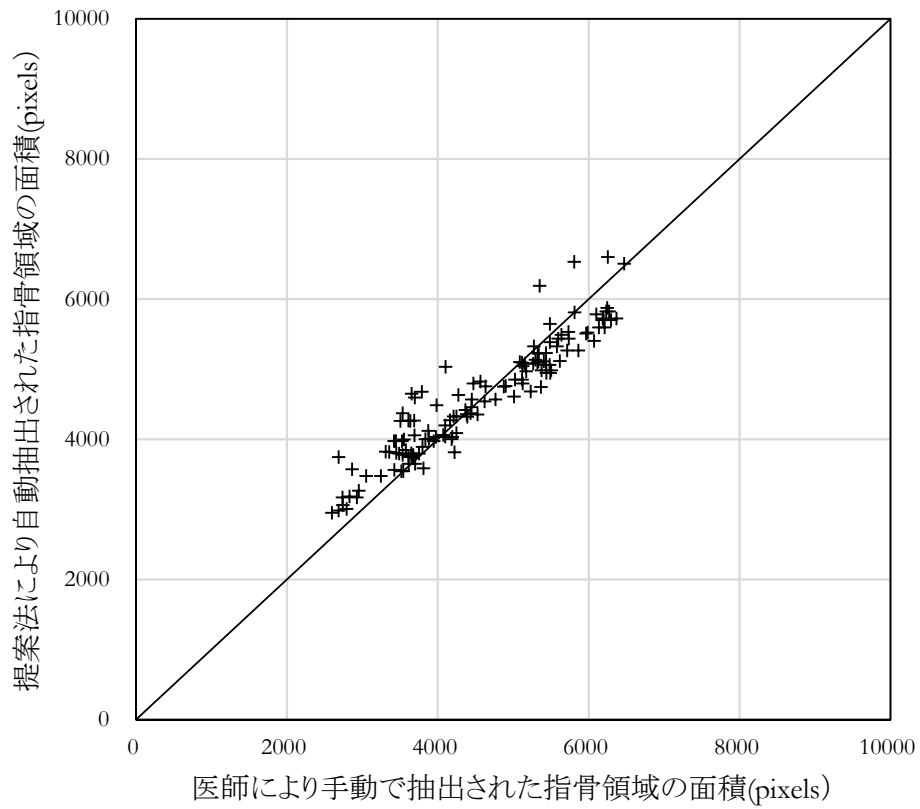
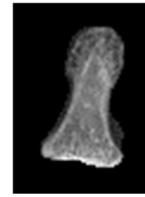
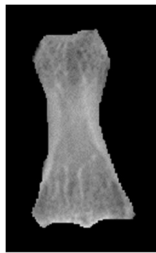


図 4.14 基節骨における本手法と医師により手動で計測された指骨領域の面積の関係

末節骨



中節骨



基節骨



(a) ゴールドスタンダード

(b) 提案法

図 4.15 提案法の抽出画像とゴールドスタンダード画像の一例

4.4 考察とむすび

本章では、手部CR画像から関節リウマチにより指骨に生じる病変の定量的な解析を行うため、MSGVF Snakes法を用いた指骨領域のセグメンテーション技術に関する画像解析手法を提案し、関節リウマチと診断された13症例に適用し、医師により手動で抽出された結果との比較により有用性を検証した。

本提案法は、図4.15に示すようにゴールドスタンダードとの一致率は平均JSCが $73.1 \pm 23.7\%$ であり、概ね良好に手の指骨領域を抽出することができた。図4.16に末節骨、中節骨、基節骨においてJSCの最も高い症例の画像の一例を示す。同図より、抽出結果に若干の差がみられるものの、末節骨、中節骨、基節骨におけるJSCはそれぞれ99[%]、98[%]、99[%]と高い値を示し、本手法が指骨領域のセグメンテーション技術として有効であるといえる。

しかし、指骨別の平均JSCは、末節骨で $46.1 \pm 12.5\%$ 、中節骨で $81.8 \pm 14.9\%$ 、基節骨で $93.3 \pm 5.4\%$ で大きな差を認めた。つまり、指先に位置する末節骨の抽出が他の指骨に比べ極端に低い結果となった。図4.17に末節骨、中節骨、基節骨においてJSCの一致率の最も低い症例の画像の一例を示す。同図に示す抽出結果のJSCの一致率は、末節骨26[%]、中節骨48[%]、基節骨72[%]と低い値を示し、指の初期抽出である軟部陰影の除去や関節面の分離に失敗し、過抽出となっていることがわかる。軟部陰影の除去に起因する過抽出は、トップハット処理により軟部陰影が除去しきれていないことが原因と考える。特に、指先に位置する末節骨では図4.18に示すように、軟部陰影の残存が多くみられた。この要因は、図4.3に示すように指の画像は軟部組織と骨が重なって描出されているが、図4.19に示す各指骨領域における濃度(画素値)プロファイルからわかるように、末節骨の濃度(画素値)が、他の指骨に比べ低く骨と軟部組織の差が小さなため、トップハット処理により軟部陰影の除去が不十分であると考えられる。この点については、ヒストグラム形状のモデルを用いて軟部陰影を除去する方法を導入する予定である。図4.20に関節面の分離に失敗した例を示す。この要因は、関節付近のエッジおよび指骨間の領域が不明瞭なことが挙げられる。本論文では、関節分離画像に二値化処理を施し、濃度情報から注目指骨領域の粗抽出を行うため、関節境界が不明瞭な場合

に正しく関節位置を推定することが難しい。従って、濃度情報のみでなく、指骨の形状的要素も考慮する必要があると考えられる。今後、エッジ保存フィルタの導入を考える。

次に、医学的観点から考察する。画像のセグメンテーションは、画像内の対象物を抽出する処理でCADシステムの開発において根幹を成す技術であるが、抽出対象とする臓器や腫瘍一つをとっても多種多様なうえ、個体(患者)の影響を大きく受けるなど一般的な画像を対象としたセグメンテーションに比べて難しいとされている。Mazzaraら[104]やWeltensら[105]の報告によれば臓器の自動セグメンテーションにおける医師間の変動は約30[%]程度あると報告され、提案法はその誤差内にある。また、関節リウマチにおける指骨の病態評価は、中節骨、基節骨、PIP関節およびMP関節(図4.2参照)であるため末節骨の評価は必要としない[106]。従って、中節骨、基節骨において高い抽出率結果を示す本手法は、関節リウマチの病態変化を評価するための指骨の自動セグメンテーション法として有用であると考えられる。

しかし、提案法が実用レベルに達するためには、さらなる抽出率の向上が必要である。特に、粗抽出の結果は、MSGVF Snakesの初期制御点を決定するうえで最も重要な処理であり、注目指骨領域の粗抽出精度の改善が最重要課題である。

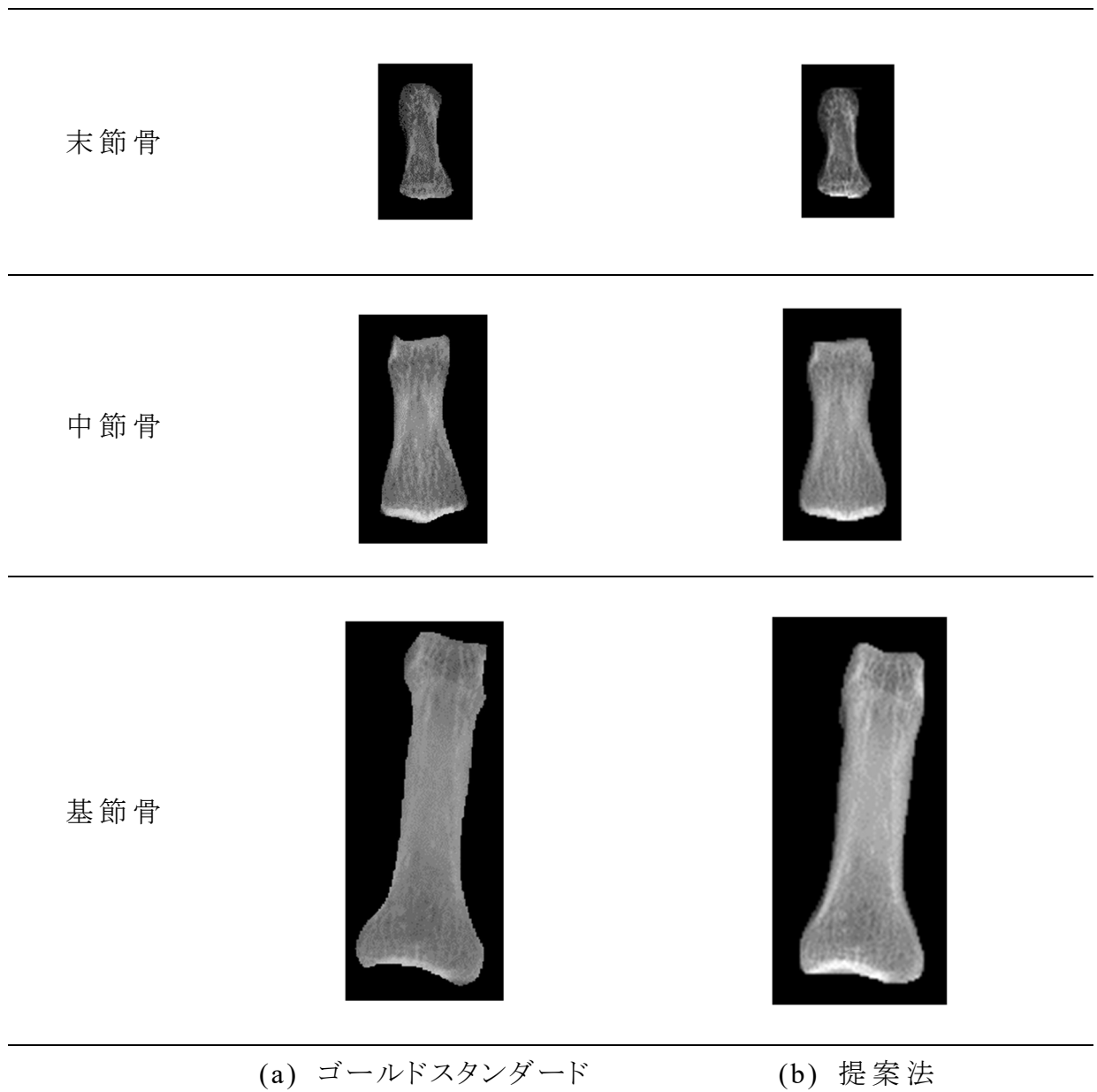
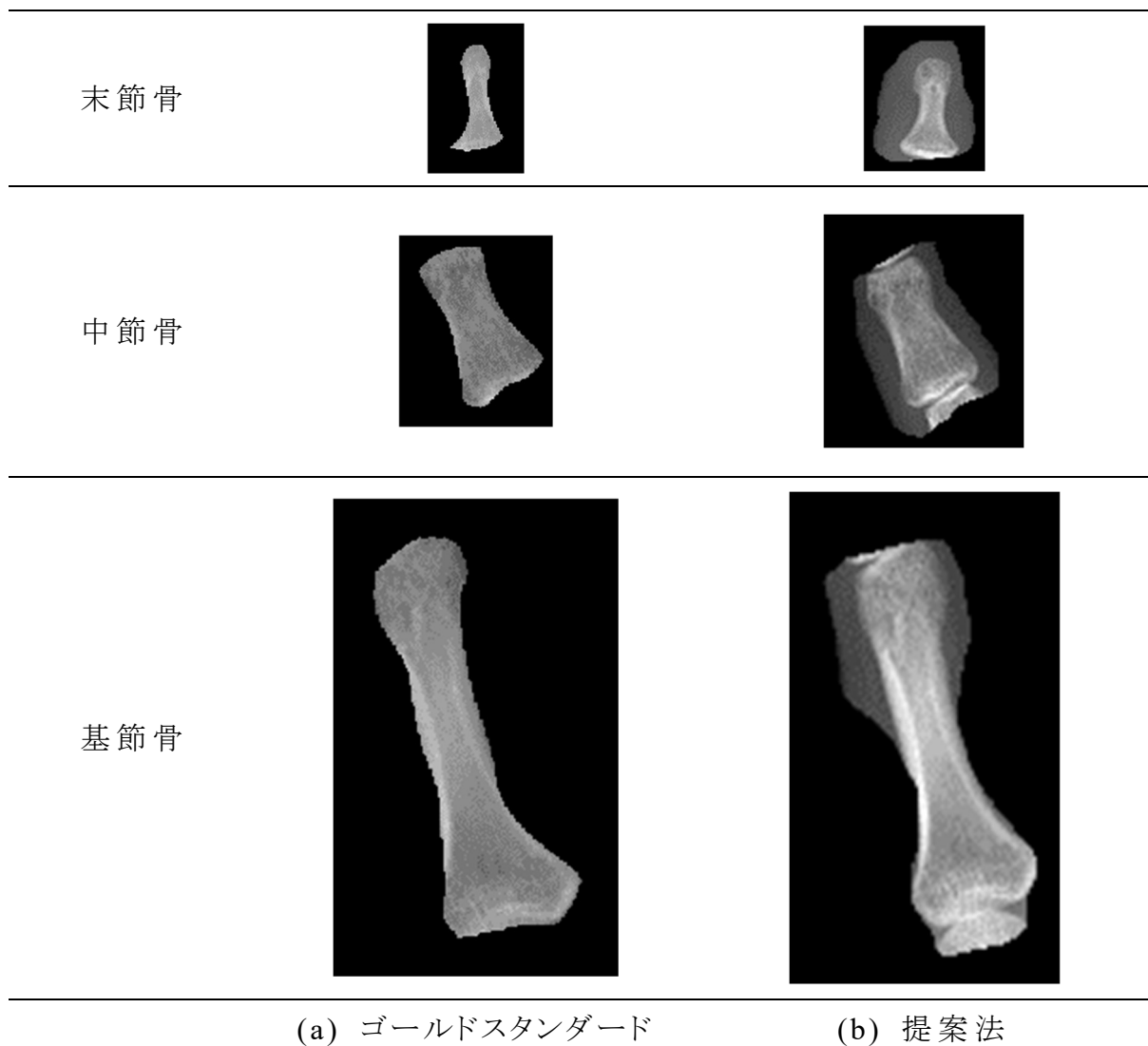


図 4.16 JSC の最も高い提案法の抽出画像とゴールドスタンダード画像の一例



(a) ゴールドスタンダード

(b) 提案法

図 4.17 JSC の最も低い提案法の抽出画像とゴールドスタンダード画像の一例

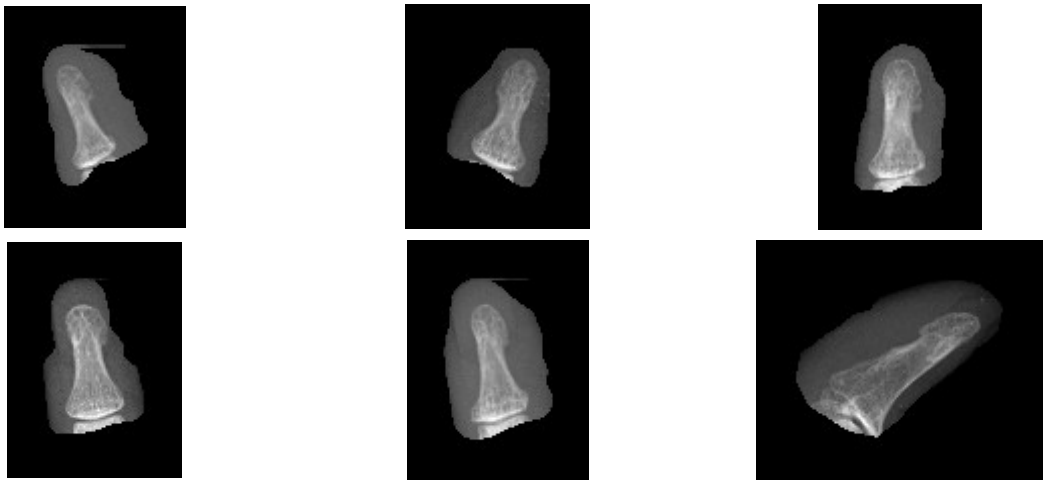


図 4.18 軟部陰影の除去に失敗した例

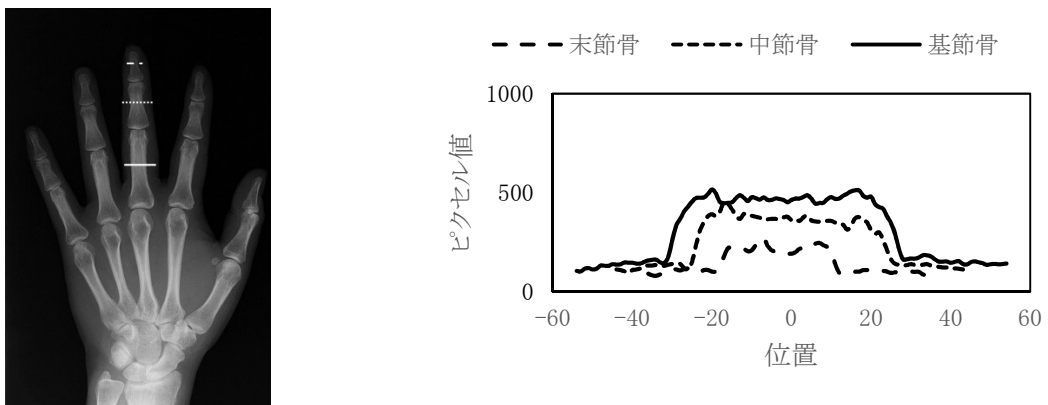


図 4.19 各指骨領域における濃度プロファイル



図 4.20 関節分離に失敗した例

第 5 章 Deep Convolutional Neural Network に基づく 手部 CR 画像からの骨びらんの自動識別法

5.1 はじめに

CAD 開発において識別器の設計は、画像内の病変を識別するために重要な技術である。医用画像分野における病変の識別には、これまで線形判別分析[52,53], ANN[54], SVM[55], AdaBoost[107]などを用いる手法が多く報告されている[108-111]。

Giger ら[108]は、複数個の特徴量から線形判別器を設計し、悪性腫瘍と良性腫瘍とを識別する方法を提案した。Aoyama ら[109]は、77 個の特徴量から ANN による識別器を設計し、胸部画像上の良性または悪性の孤立性肺結節を識別する方法を提案した。Zhao ら[110]は、8 種類の形状特徴とテクスチャ特徴量を用い、SVM による識別器を設計し肺腫瘍を識別する手法を提案した。Kuwahara ら[111]は、AdaBoost による識別器を設計し、びまん性肺疾患を分類する方法を手案した。しかし、いずれの方法も識別器を設計するために病変の特徴を示す有効特徴量の選定を必要とする。これらの識別器の設計は、教師あり学習により設計され、そこに特段の難しさはない。問題の焦点は、画像から有効特徴量を如何に選定するかにある。有効特徴量の選定は、精度の高い識別結果を得るために最も重要な工程であるが、開発者の経験に頼るところが多く、その選定方法が重要課題となっている。

近年、深層学習の技術を用いた深層畳み込みニューラルネットワーク DCNN[29,30]が、自然画像認識において目覚ましい成果を挙げている。

深層学習とは、多くの層を持ったニューラルネットワークモデルを用いた機械学習の総称である。ニューラルネットワークとは、生物の脳の神経細胞(ニューロン)をモデルとしたアルゴリズムで、「入力層」、「隠れ層」、「出力層」の 3 つの層を持ち、各層の複数のノードが重みを持つエッジで結ばれる構造となっている。この「隠れ層」を複数持つニューラルネットワークが深層学習である。この層の数が多しニューラルネットワークにより、観測データから本質的な情報を抽出した

内部表現や特徴を学習する。深層学習は、画像自体を直接ネットワークに入力し、特徴抽出を行うネットワークの重み決定や学習を行い、識別器を設計することが可能であり、経験による有効特徴量の選定の課題を解決することができる。画像認識における深層学習の代表的な手法として DCNN がある。DCNN とは、畳込み層とプーリング層と呼ばれる 2 種類の層を交互に積み重ねた構造を持つ、フィードフォワード型のニューラルネットワークである。この DCNN の有効性について、Stallkamp ら[112]は交通標識認識のコンペティション IJCNN(International Joint Conference on Neural Networks)2011 で人の認識精度を凌駕したことを報告した。Ciregan ら[113]は、手書き文字認識において、人と同程度の性能を実現した。一般画像分類のベンチマークとして今日では多く使用されている ImageNet においても、2012 年の一般物体認識のコンテスト ILSVRC(ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge)で、Krizhevsky ら[56]の AlexNet と呼ばれる多層ニューラルネットワークが、当時スタンダードとされた方法をはるかに上回る優れた性能を実現した。その後も、物体検出やセグメンテーションの性能においても DCNN が他の手法をはるかに上回り、その有効性が示されている。医用画像分野においても病変部位の識別[114]、セグメンテーション[115-118]、位置合わせ[119]および病変識別[120-124]などに応用され CAD 開発への活用が期待されている。しかしながら、我々の知る限りでは、関節リウマチ関連病変の検出における DCNN の応用に関する報告はまだない。関節リウマチの画像診断において、骨びらんの存在は、関節リウマチの活性化を示す重要所見であり、この病気の早期発見、治療効果の判定および経過観察のため、骨びらんの評価は非常に重要である。しかしながら、関節リウマチの画像診断は、医師の主観評価に基づいて行われるため、その診断結果は医師の経験により異なり、特に経験の浅い医師においては診断精度の低下が懸念されている。従って、骨びらんを定量的に評価するためのコンピュータ支援システムの開発が望まれている。

本章では、骨びらんの識別に DCNN を応用する自動識別法に関する画像解析手法について述べる。

手法としては，第 4 章で述べた MSGVF Snakes アルゴリズム[42] によるセグメンテーションと DCNN 分類器を用い手部 CR 画像から骨びらんを自動的に識別する方法を提案し，その有用性を関節リウマチ患者 30 例に適用し検証する．

5.2 画像解析手法の概要

本論文では DCNN を用い，骨びらんの自動識別を行う．主なプロセスを図 5.1 に示す．まず，第 4 章で述べた MSGVF Snakes 法を用い，指のセグメンテーションを行う．次に，セグメンテーションされた指骨(末節骨，中節骨，基節骨)の輪郭線上に ROI (40×40 ピクセル) を自動設定する．最後に，大量の一般画像データで学習されたアーキテクチャを利用し，骨びらん画像で再学習する転移学習[59,60]を用いた識別器を設計し，この識別器を用い骨びらんの有無を識別する．画像処理の詳細を以下に述べる．

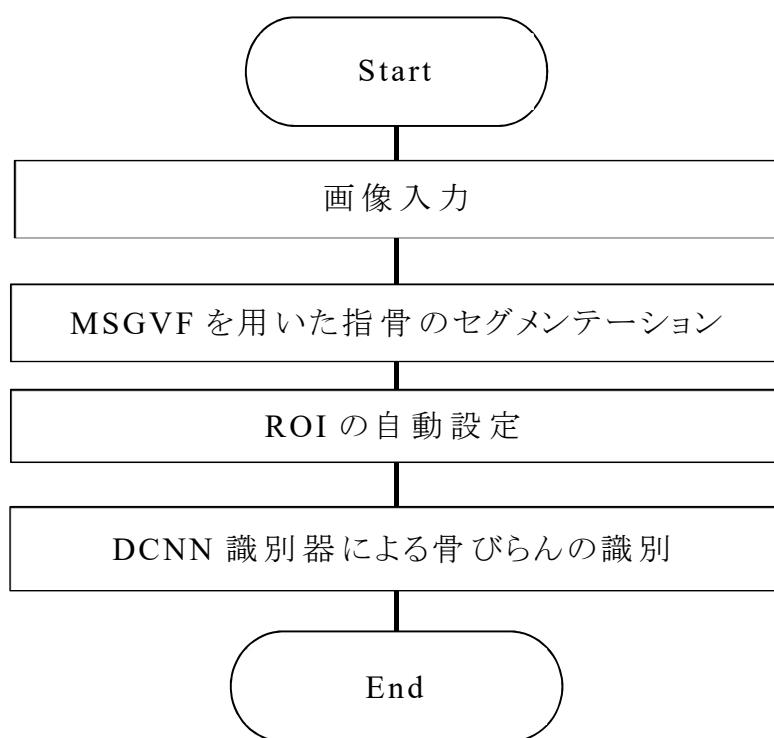
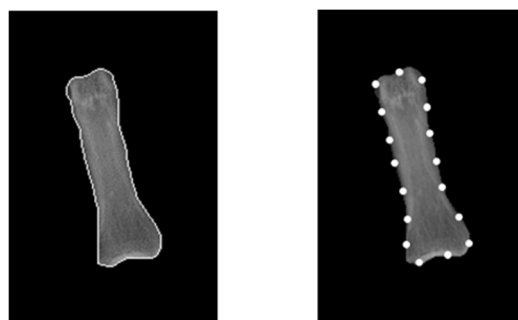


図 5.1 骨びらんの自動識別のフローチャート

5.2.1 ROIの自動設定法

関節リウマチによって起こる骨びらんは、指骨の辺縁で生じる。従って、本論文では、第4章で述べた MSGVF Snakes 法を用い、セグメンテーションされる末節骨、中節骨および基節骨の輪郭線上に ROI(40×40ピクセル)を自動的に設定し、ROI 画像を取得する。この ROI 画像を学習された DCNN の識別器への入力とする。図 5.2 および図 5.3 に提案法を用いて指骨の輪郭上に配置された ROI の中心座標点および自動的に抽出された ROI 画像の例を示す。



(a) 指骨の輪郭線 (b) ROI の中心座標

図 5.2 指骨の輪郭上に配置された ROI の中心座標点

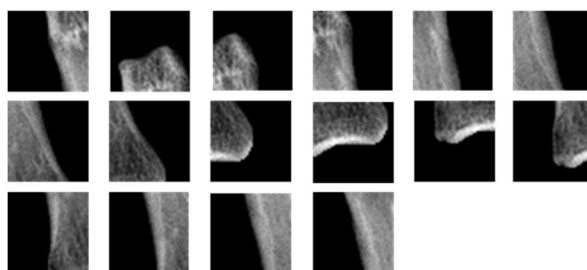


図 5.3 提案法により自動的に取得された指骨の ROI 画像の例

5.2.2 学習画像データ

本論文で用いる学習用の画像データは，関節リウマチと診断された 90 例と関節リウマチなしと診断された 39 例の計 129 例の手部 CR 画像である．図 5.4 に学習に用いる手部 CR 画像を示す．この手部 CR 画像から学習データとして ROI 画像を取得する．具体的には，図 5.4 に示す手部 CR 画像上の指骨領域において骨びらんの存在する領域または存在しない領域に ROI (40×40 ピクセル) を手動で設定し，ROI 画像を取得する．図 5.5 は，この研究における DCNN トレーニングに使用される ROI 画像の例を示す．これらの ROI は経験のある放射線科専門医によって決定され，骨びらんの伴う 89 個および骨びらんのない 212 個の ROI 画像から構成される．これらの ROI 画像は，識別器の学習のために DCNN に入力される．

DCNN が十分に特徴表現を取得するためには，大量の入力データが必要とされている[29,125]．しかし，医用画像は，一般画像とは異なり，画像が患者の個人情報である点や全ての画像に病理所見などを基にした正確な診断がない点から十分な診断付き画像を収集することが困難である．この問題を解決するため，本論文では，一般画像認識で学習した AlexNet[56]の特徴表現を初期状態とし，骨びらん画像で再学習する転移学習を用いて学習を行う．また，骨びらん画像のデータ数の不足による過学習を防ぐため，上述した学習データに鏡像反転画像と回転 (90°, 180°, 270°) 画像を学習データに追加し，識別器を設計する．



図 5.4 学習に用いた手部 CR 画像



(a) 骨びらんなし

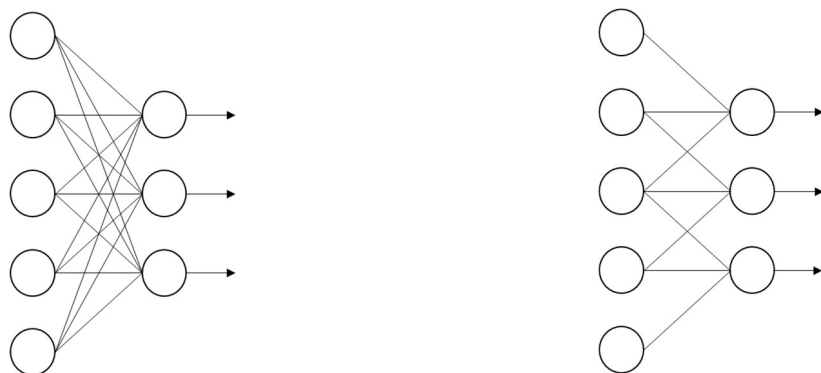
(b) 骨びらん有り

図 5.5 医師により手動で取得された DCNN の学習に用いる ROI 画像

5.2.3 DCNN

DCNN とは、畳込み層とプーリング層と呼ばれる 2 種類の層を交互に積み重ねた構造を多層にしたニューラルネットワークである。その原型は、畳込みニューラルネットワーク(Convolutional Neural Network: CNN)[126]である。CNN は、主に画像認識に応用され、畳込み層とプーリング層という特別な 2 種類の層を含む順伝搬型ネットワークである。一般的な順伝搬型ネットワークは全て図 5.6(a)のように隣接層が全結合されるのに対し、CNN では図 5.6(b)のように隣接層の特定のノードが結合する層を持つのが特徴である。これは、生物の脳の視覚野の神経細胞をヒントにしている。CNN は、誤差逆伝搬法と確率的勾配降下法により最適化を行う[127,128]。CNN が画像認識に有効な理由として、

畳込みにより点や画素ごとではなく、より大きな小領域に対する特徴抽出が可能になり、画像中の対象の移動や変形などに頑強なことが挙げられる。CNN の典型的な構造としては、図 5.7 に示すように入力側から出力側へ向け、複数の畳込み層とプーリング層のペアが交互に並び、このペアが複数回繰り返される。この繰り返しにより入力した画像から特徴量を自動で生成することが可能である。これらの層の繰り返しの後に、隣接層間のユニットが全結合した全結合層が 1 層以上配置される。CNN の出力を与える全結合層が配置された後、目的のクラス数と同数のノードが配置され、活性化関数にソフトマックス関数を用い、クラス分類が行われる。以下に CNN の各層と学習の詳細を述べる。



(a) 全結合

(b) 畳込み層とプーリング層の結合

図 5.6 順伝搬型ネットワークの層間の結合の違い

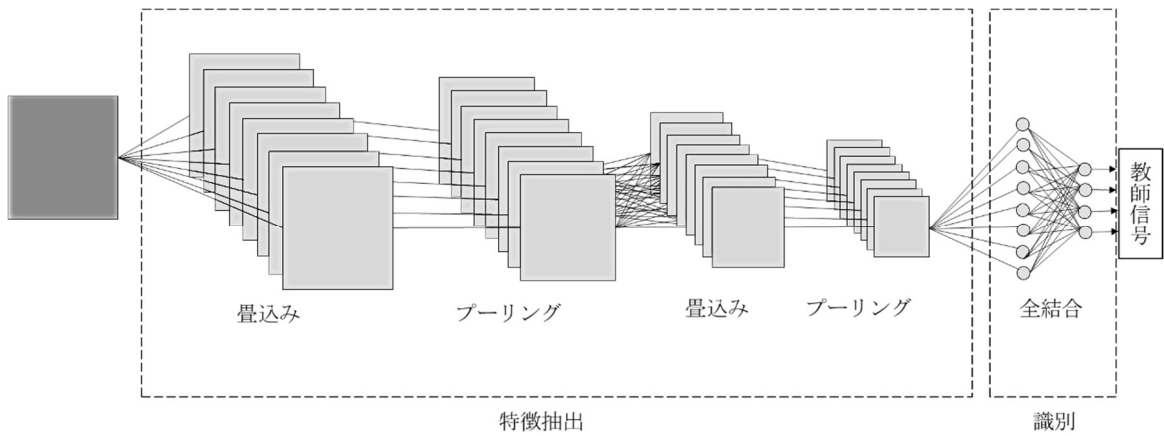


図 5.7 畳込みニューラルネットワーク(CNN)の典型的な構造の例

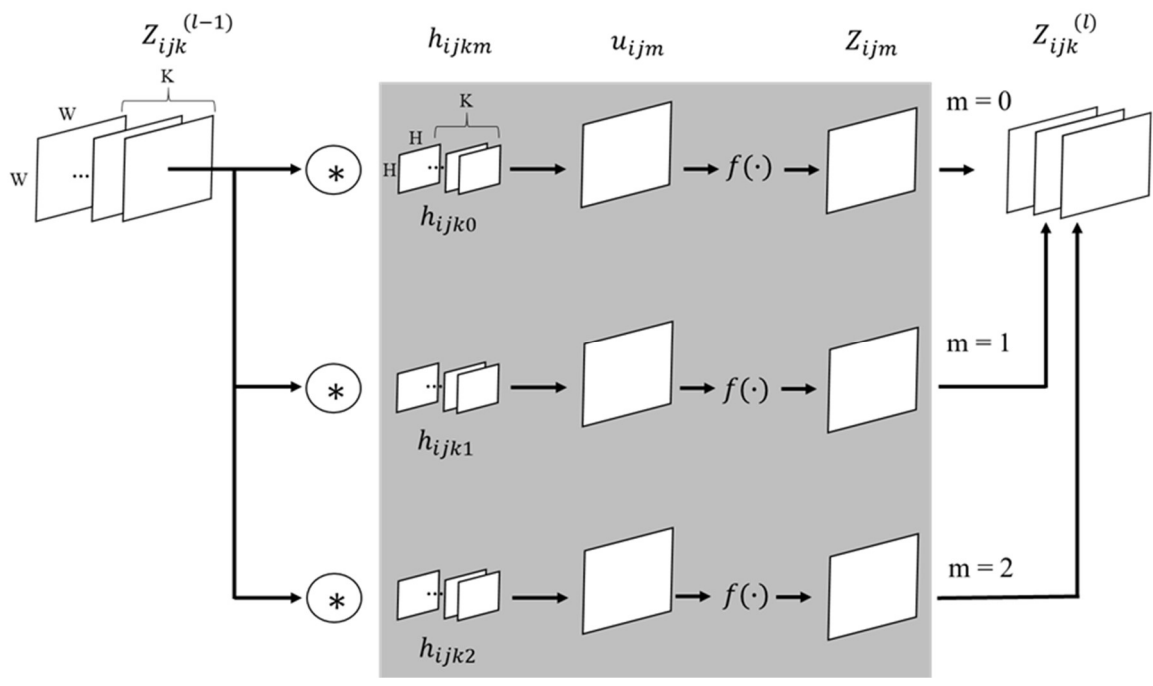


図 5.8 畳込み層の概要

5.2.3.1 畳込み層

畳込み層は入力として与えられた画像にフィルタを畳込む演算を行う単層ネットワークである. 図 5.8 を用いて畳込み層における計算法を以下に述べる.

第 $l-1$ 層から, $W \times W \times K$ サイズの画像 $z_{ijk}^{(l-1)}$ ($k = 0, \dots, K-1$) を受け取り, この画像に対して入力と同じチャンネル数 K を持ち, サイズが $H \times H \times K$ である 3 種類 ($m = 0, 1, 2$) のフィルタを適用している. その計算は各チャンネルについて並行に画像とフィルタの畳込みを行い, 結果を画素ごとに全チャンネルにわたって加算するため, 出力 u_{ijm} は,

$$u_{ijm} = \sum_{k=0}^{K-1} \sum_{p=0}^{H-1} \sum_{q=0}^{H-1} z_{i+p, j+q, k}^{(l-1)} h_{pqkm} + b_{ijm} \quad (5.1)$$

と表される. 式 (5.1) の b_{ijm} はバイアスで, フィルタごとに各ユニット ($b_{ijm} = b_m$) で共通とすることが多い. このように入力画像のチャンネル数によらず一つのフィルタから常に一つの出力が得られる. この u_{ijm} に活性化関数 $f(\cdot)$ を適用すると

$$z_{ijm} = f(u_{ijm}) \quad (5.2)$$

が得られ, この値が畳込み層の最終的な出力としてその後の第 l 層へ伝わる.

このように CNN は上位層の各ノードが下位層のノードの一部のみと結合し, その結合の重みは各ノード間で共通となる構造 (重み共有) をする. また, 順搬型ニューラルネットワークと同様に, CNN も勾配降下法 [127] によるパラメータの最適化を行う. CNN の勾配降下法には, 確率的勾配降下法 [128] が用いられる. 一般的に畳込み層の重みはフィルタそのものであるため, 学習ではフィルタの係数と出力ノードのバイアスを決定する.

5.2.3.2 プーリング層

プーリング層は畳込み層の直後に設置され, 基本的に畳込み層の出力がこの層への入力となる. プーリング層の目的は, プーリング, すなわち畳込み層で抽出された特徴の位置感度を若干低下させ, 対象とする特徴量の画像内での位置が若干変化した場合にも, 出力を不変にさせることである. プーリング層は畳込み層と異なり, 学習により変化するパラメータは存在せず, 活性化関数を適用しない. また入力データと出力データのチャンネル数が変化しない. 以下に

計算内容を示す. 入力画像上で画素 (i, j) を中心とする $H \times H$ 正方領域をとり, これに含まれる画素の集合を P_{ij} とする. この P_{ij} 内の画素について, チャンネル k ごとに独立に一つの画素値 u_{ijk} を求める. プーリングにはいくつかの方法がある. まず最大プーリングは, H^2 個の画素値の最大値を選択し出力する.

$$u_{ijk} = \max_{(p,q) \in P_{ij}} z_{pqk} \quad (5.3)$$

次に, 平均プーリングは H^2 個の画素値の平均値を計算し出力する.

$$u_{ijk} = \frac{1}{H^2} \sum_{(p,q) \in P_{ij}} z_{pqk} \quad (5.4)$$

また, 両者のプーリングを含む一般性を持つ表記として L_p プーリングが存在する.

$$u_{ijk} = \left(\frac{1}{H^2} \sum_{(p,q) \in P_{ij}} z_{pqk}^p \right)^{\frac{1}{p}} \quad (5.5)$$

$P = \infty$ で最大プーリングを, $P = 1$ で平均プーリングを表現可能である. これらの三つの方法のうち画像認識では主に最大プーリングが用いられる. 図 5.9 にプーリングサイズを 2×2 スライドを 3 として最大プーリングを実行した例を示す.

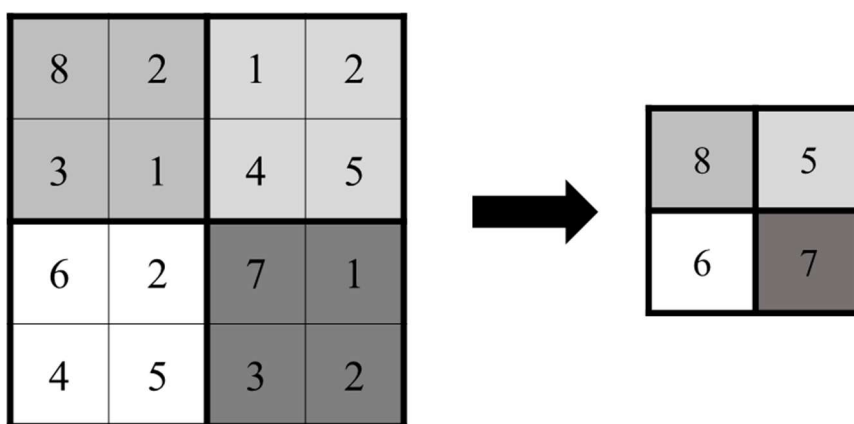


図 5.9 プーリングの例

5.2.3.3 全結合層

畳込み層やプーリング層などの繰り返しの後に、CNN の出力層付近には隣接層間のユニットが全て結合した全結合層が一般的に複数連続して配置される。全結合層は、図 5.10 に示すように従来の順伝搬型ネットワークと同様である。ある層における j 番目のノードは、その直前の層の m 個のノードからそれぞれ入力 $x_i (i = 1, \dots, m)$ を受け取り、重み付き和にバイアス b_j を加算し、

$$u_j = \sum_{i=1}^m w_{ij}x_i + b_j \quad (5.6)$$

を計算する。この u_j を活性化関数に入力したときの応答、

$$y_j = f(u_j) \quad (5.7)$$

が、このノードの出力となり、次の層へ伝わっていく。活性化関数 $f(\cdot)$ には収束性の良さと学習速度の速さから、正規化線形関数 (Rectified Linear Unit: ReLU) がよく用いられる。ReLU は以下のような関数である。

$$f(x_j) = \max(x_j, 0) \quad (5.8)$$

ReLU の特徴として、出力計算・勾配計算が高速にできること、深いニューラルネットワークであっても誤差が消失することなく学習することができ、勾配消失問題に対処可能なことなどが挙げられる。そして、CNN の出力を与える最終層には、クラス分類を行う場合に目的のクラス数と同数のノード n 個を配置し活性化関数にソフトマックス関数を用いる。具体的には、式 (5.5) のように計算される同ノードへの入力 $u_j (j = 1, \dots, n)$ をもとに、

$$p_j = \frac{e^{u_j}}{\sum_{k=1}^n e^{u_k}} \quad (5.9)$$

と表される。認識時には、この p_j が最大になるノードを推定クラスとなる。

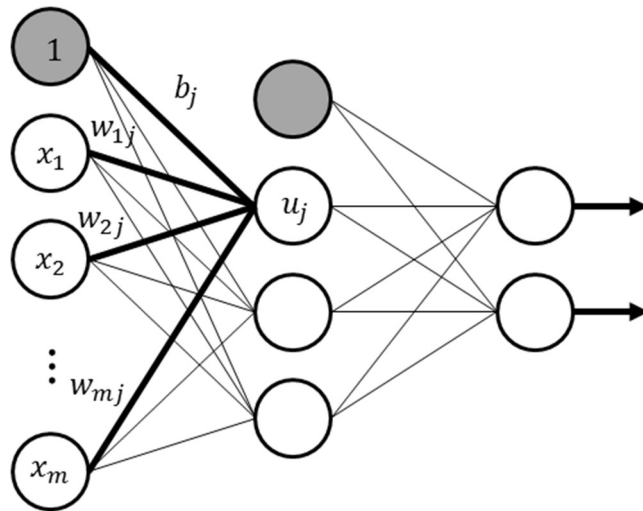


図 5.10 全結合層の例

5.2.4 学習

CNN の学習は、教師あり学習が基本で、学習データとなるラベル付きサンプルの集合を対象に、各サンプルの分類誤差を最小化することで行う。出力層にあるノードは、ソフトマックス関数による正規化(式 5.9)により、対応するクラスへの確率 p_1, \dots, p_n を出力する。分類誤差は入力サンプルに対する理想的な出力 d_1, \dots, d_n と実際の出力 p_1, \dots, p_n の近さを、多クラス分類では交差エントロピー C は次式で算出される。

$$C = - \sum_{j=1}^n d_j \log p_j \quad (5.10)$$

ここで、目標出力 d_1, \dots, d_n は正解クラス j のみ $d_j = 1$ となり、それ以外の全 $k (\neq j)$ では $d_k = 0$ となるようにとる。この C が最小となるように、畳込み層のフィルタの係数・各ノードのバイアス、さらに全結合層の重みとバイアスを調整する。 C の最小化には確率的勾配降下法を用いるのが一般的である。重みやバイアスに関する誤差勾配は、誤差逆伝搬法[128]で計算する。誤差 C の評価およびそれに伴うパラメータの更新は、全学習サンプルを用いず、収束性と計算速度の観点から、数個～数百程度のサンプルの集合(ミニバッチ)ごとに行う。重みの更新は次式で算出され、

$$w_{ij}^{(t)} \leftarrow w_{ij}^{(t-1)} + \Delta w_{ij}^{(t)} \quad (5.11)$$

その更新量は、次式で決定するのが一般的である。

$$\Delta w_{ij}^{(t)} = -\epsilon \frac{\partial C}{\partial w_{ij}^{(t-1)}} + \alpha \Delta w_{ij}^{(t-1)} - \epsilon \lambda w_{ij}^{(t-1)} \quad (5.12)$$

ここで第 1 項は勾配降下法の主要項で、 ϵ は学習率であり、第 2 項はモーメンタムを、第 3 項は重み減衰を実現する項である。モーメンタムは、前回更新量の α 倍を加算し、パラメータの更新を慣性的なものとし、学習の高速化を狙う。重み減衰は、重みが過剰に大きくなるようにする正則化である。バイアスの更新も基本的に同様である。本論文では、学習率:0.001 最大更新回数:25,000, バッチサイズ:20, モーメンタム:0.9, 重み減衰:0.0005 とし、5.2.2 節で述べた学習画像データを用い学習を行う。

5.2.5 ドロップアウト

ニューラルネットワークは、表現力が高いモデルのため、使用する学習データに依存した過学習に陥りやすい問題がある。この過学習を抑制する学習方法としてドロップアウト[129]が使用されている。ドロップアウトは、複数のモデルを学習し、これらの予測結果の幾何平均を利用することで過学習を防ぐ方法である。しかし、複数のモデルを利用した場合、学習および予測ともに計算コストが膨大となってしまうため、毎回ランダムに一定割合のノードを使用しないで学習する。本論文では、全結合層でドロップアウトを用いる。

5.2.6 転移学習

汎用能力の高い DCNN を学習するには、大量の学習データが必要であることが報告されている。しかしながら、医用画像において大量の診断付き画像データを収集することは困難であり、結果として DCNN の性能が低下することが懸念される。この問題を解決するため、本論文では、転移学習[59,60]を利用する。転移学習は、異なる学習データを基に学習させたモデルとネットワークを別の認識タスクに転用させるために再度学習させる方法で、少ない学習データでも識別能力の高いモデルを得ることができる。この転移学習の利用は、学習済みモデルを用い

学習を行うことにより，ランダムでモデルパラメータの初期値を決めた場合よりも，早く損失が収束するため高速に学習を行え，学習データの量が十分になくとも，ある程度の量さえ集まっていれば，性能が良いモデルの学習が可能となる．医用画像分野でも転移学習の有用性が報告されている[130,131].

本論文で転移するネットワークは 2012 年の ISLVRRC で優勝した AlexNet である．また，このネットワークフレームには，Caffe [132]を使用する．AlexNet のネットワークの構造は，図 5.11 および表 5.1 に示すように 5 つの畳込み層(Conv1-5)，3 つのプーリング層(Pool1,2,5)，2 つの正規化層(Norm1,2)および 3 つの全結合層(Fc6-8)から構成される．Fc6 と Fc7 の層のユニットにはドロップアウトを適用し，最終出力層のユニット数は 2 つである．出力層は，骨びらん有りまたはなしの 2 クラスの発生確率であり，最大値を出力するクラスが識別結果である．

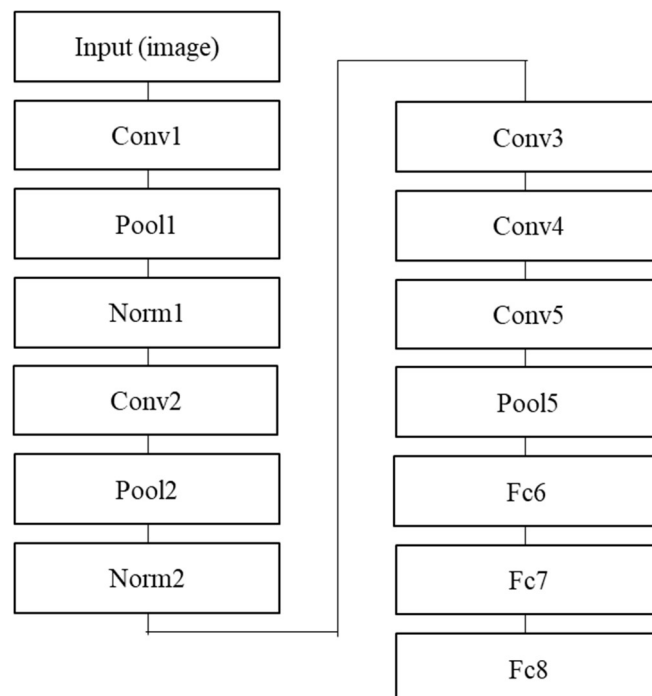


図 5.11 学習済みモデルの構造

表 5.1 学習済みモデルの詳細

層種	パラメータ				活性化関数	出力マップサイズ
	Kernel	Output	Stride	Padding		
Input	-	-	-	-	-	227×227×3
Conv1	11×11	96	4	0	ReLU	55×55×96
Pool1	3×3	-	2	0	-	27×27×96
Norm1	-	-	-	-	-	27×27×96
Conv2	5×5	256	1	2	ReLU	27×27×96
Pool2	3×3	-	2	0	-	13×13×256
Norm2	-	-	-	-	-	13×13×256
Conv3	3×3	384	1	1	ReLU	13×13×384
Conv4	3×3	384	1	1	ReLU	13×13×384
Conv5	3×3	256	1	1	ReLU	13×13×256
Pool5	3×3	-	2	0	-	6×6×256
Fc6	-	4096	-	-	ReLU	1×1×4096
Fc7	-	4096	-	-	ReLU	1×1×4096
Fc8	-	2	-	-	Softmax	1×1×2

5.3 実験

5.3.1 開発環境

本論文で用いた実験環境および、使用した手部 CR 画像の画像情報について、それぞれ表 5.2, 5.3 に示す. また, 図 5.12 に実験に用いる手部 CR 画像の一例を示す.

表 5.2 PC の主なスペック

OS	Ubuntu 14.04 LTS (Linux 64bit)
CPU	Intel(R) Xeon(R) CPU E5-1603 v3 @2.80GHz × 4
RAM	8[GB]
GPU	Geforce GTX 970
VRAM	4.00[GB]
CUDA Core	1664

表 5.3 手部 CR 画像の画像情報の概要

画像サイズ	1670×2010 [pixel]
画素サイズ	0.15×0.15 [mm]
階調数	10 [bit]



図 5.12 実験に用いる手部 CR 画像の一例

5.3.2 性能評価

本論文では、識別器単体および提案法の識別性能を評価するため、検出精度 TPR (True Positive Ratio) [%]と過検出の割合 FPR (False Positive Ratio)[%]を用いる。 TPR と FPR は、次式を用いて算出される。

$$TPR = \frac{A}{A_{bn}} \times 100[\%] \quad (5.13)$$

$$FPR = \frac{N}{N_{bn}} \times 100[\%] \quad (5.14)$$

ここで、 A は、骨びらんを正しく識別した画像数であり、 A_{bn} は、骨びらんの全画像数である。 N は、骨びらんなしの画像を誤って骨びらん有りと識別した画像数で、 N_{bn} は骨びらんのない全画像の数である。

5.3.3 実験方法

5.3.3.1 識別器の識別性能

本論文で構築した識別器の識別性能の検証は、3分割交差検証法[133]を用い評価する。交差検証法とは、全データを3分割し、その内1組をテストデータとして用い、残りの2組を訓練データとする評価法である。

本論文で識別器を設計するために用いる学習データは、5.2.2節で述べた129症例から得られた骨びらんを含む89個と、骨びらんを含まない212個のROI画像と、これらのROI画像を鏡像反転と回転(90°, 180°, 270°)した画像を加えたものである。これらの学習データをランダムに選んだデータセットをもとに、学習データを3分割交差検証法にて実験を行い、 TPR および FPR を算出し、平均的な識別器の性能を評価する。

表 5.4 に 3 分割交差検証法に用いたデータセットの詳細を示す。同表(a)は、3分割した学習データの各セットにおけるROI画像の数、同表(b)が識別器を設計するために組み合わせた各学習データセットのROI画像の数を示す。

表 5.4 データセットの詳細

(a) 骨びらん有りおよび骨びらんなしの ROI 画像数

データセット	骨びらん有り	骨びらんなし
A	240	568
B	240	560
C	232	568

(b) 骨びらん有りおよび骨びらんなしの ROI 画像数

学習データセット	骨びらん有り	骨びらんなし
Valid.1 (A+B)	480	1128
Valid.2 (A+C)	472	1136
Valid.3 (B+C)	472	1128

5.3.3.2 提案法の識別性能

提案法の有用性は，学習データとは別に用意された関節リウマチと診断された 36 個の骨びらんを含む 30 症例に提案法を適用し検証する．

本論文では，提案法により，自動的にセグメンテーションされた末節骨，中節骨および基節骨の輪郭線上に 40×40 ピクセルの ROI が自動的に設置され，計 11,753 個の ROI 画像が取得された．これらの ROI 画像を 5.2.2 節で述べた全学習データを用いて設計された識別器により骨びらんの有無を識別する．その結果から *TPR* および *FPR* を算出し，提案法の識別性能とする．

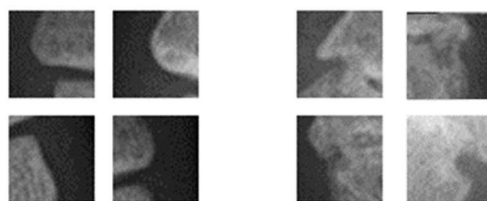
5.3.4 結果

5.3.4.1 識別器の識別性能

3分割交差検証法により評価した識別器の TPR および FPR は、平均でそれぞれ 78.9[%]および 1.43[%]であり、概ね良好な識別結果を得た。表 5.5 に 3分割交差検定法による識別結果の詳細を示し、図 5.13 に正しく識別された ROI 画像の例を示す。

表 5.5 3分割交差検証法により評価した識別器の性能

	Valid.1	Valid.2	Valid.3	平均値
TPR [%]	67.8	86.2	82.7	78.9 ± 9.77
FPR [%]	2.85	0	1.43	1.43 ± 1.43



(a) 骨びらんなし (b) 骨びらん有り

図 5.13 正しく識別された ROI 画像の例

5.3.4.2 提案法の識別性能

表 5.6 に関節リウマチと診断された 36 個の骨びらんを含む 30 症例に提案法を適用した識別結果を示す. 同表より, 提案法の識別性能を表す TPR および FPR は, それぞれ 80.5[%] および 0.84[%] で, 誤って正常を骨びらん有りと判断した ROI の数は 1 症例当たり 3.3 個であり, 概ね良好な結果を得た. 図 5.14 に正しく識別された ROI 画像を示し, 使用した 30 症例の手部 CR 画像と骨びらんの識別結果の ROI 画像を付録に示す.

表 5.6 提案法による骨びらんの識別性能

TPR [%]	80.5
FPR [%]	0.84

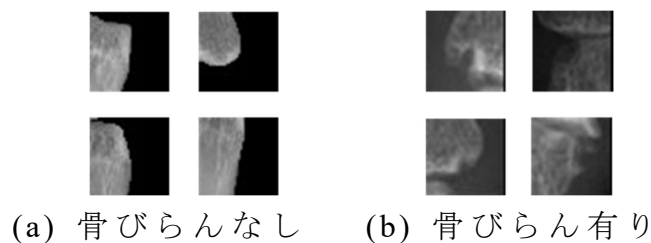


図 5.14 提案法により正しく識別された ROI 画像の例

5.4 考察とむすび

関節リウマチの画像診断において、骨びらんの存在は、関節リウマチの活性化を示す重要所見であり、この病気の早期発見、治療効果の判定および経過観察のために、骨びらんの評価は非常に重要である。しかし、病態早期における骨びらんの病態変化は、軽微なことが多く、経験のある医師においても検出が難しいとされている[28]。従って、骨びらんを定量的に評価するためのコンピュータシステムの開発が望まれている。しかしながら、我々の知る限り、関節リウマチ患者の骨びらんを自動で検出する報告は Langs[51]らのみであり、骨びらんの検出に DCNN を応用した報告はない。

一方、一般画像認識の分野において DCNN は、物体検出やセグメンテーションの性能において他の手法をはるかに上回る性能が多く報告されている。医用画像分野においてもセグメンテーション[115-118]や病変識別[120-124]などに応用され、CAD 開発への活用が期待されている。

本論文では、MSGVF Snakes アルゴリズムによるセグメンテーションと DCNN 分類器を用い、手部 CR 画像から骨びらんを自動的に識別する方法を提案した。DCNN 識別器単独の識別性能は、3 分割交差検定法を用いて検証し、 TPR は 78.9[%]、 FPR は 1.43[%]であった。また、提案手法を用いた骨びらんの自動識別性能は、 TPR が 80.5[%]、 FPR が 0.84[%]、偽陽性の ROI 数は 1 症例当たり 3.3 個であった。この結果は、関連研究の 1 つである Langs ら[51]の結果と比較した場合、評価方法が異なるため、直接比較することはできないが、結果を示す ROC 曲線から提案法と同じ FPR における TPR は 60[%]程度であった。また、Aoki ら[134]は、手部 CR 画像を用いた医師の観察研究において骨びらんの検出感度は 68[%]であることを報告している。これらの結果と比較しても、提案法の識別性能は高く、関節リウマチに起因する骨びらんの検出に有用であるといえる。

一方、Langs ら[51]は、識別器に AdaBoost を用いて骨びらんの識別を行っているため、識別器の設計に有効特徴量の計測を必要とする。提案法は、

識別器に DCNN を用いるため、特徴抽出を行わずに画像データを直接学習する利点があり、特徴抽出が困難とされる病変の検出に有用であると期待されるほか、識別においては特徴量の計測にかかるコストを削減することが可能である。

図 5.15 に提案方法による誤識別された ROI 画像の一例を示す。同図 (a) は、骨びらん有りを骨びらんなしと誤識別した偽陰性例である。これは、病態変化が小さく骨びらんを誤って正常と判断したと考えられる。これは、識別器の設計に用いた学習データが不足していることが要因の一つである。一般的に識別性能の高い DCNN 識別器を設計するためには、大規模な学習データを必要とする。しかし、医用画像では、個人情報の問題や一般画像のように大量の診断付きの画像を収集することは困難である。この解決策として、本論文では、転移学習や学習データ数の不足による過学習を防ぐために、鏡像反転画像と回転 (90° , 180° , 270°) 処理した画像を学習データに追加する方法を用いたが、今後は識別器が誤認識した学習データを再度学習させる **boosting**[135] を利用し、学習効率の向上も検討する予定である。しかし、実用レベルに識別性能を向上させるためには、できるだけ多くの学習データの収集が今後の大きな課題である。

図 5.15(b) は、骨びらんなしを誤って骨びらん有りと誤識別した偽陽性例である。この種類の誤識別の大半は、図 5.16 に示す指骨のオーバーセグメンテーションにより、隣接する指骨との境界が骨びらんと同じ凹上の形状を示したことが要因と考えられる。このオーバーセグメンテーションは、病態の進行により、指節関節の境界が不明瞭となり、初期セグメントにおいて関節を正しく抽出できなかったことが理由として考えられる。自動識別を行うためにはセグメンテーションの精度向上は必要不可欠である。従って、初期セグメンテーションに指骨の形状要素を導入する方法や他のセグメンテーション技術の応用も考えるなどセグメンテーションの精度向上も今後の課題である。



(a) 偽陰性 (b) 偽陽性

図 5.15 提案法により誤って識別された一例

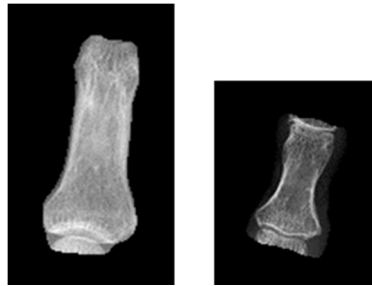


図 5.16 オーバーセグメンテーションの一例

第 6 章 考察

関節リウマチにおける診断，経過観察および治療効果判定には，関節損傷の画像評価が不可欠である．しかし，関節リウマチの病態変化は小さなため，専門医においても単純 X 線写真から病変を検出することが難しく，医師間のバラツキも大きいことが報告されている[28]．これらの問題を解決するため，本論文では，単純 X 線撮影から得られた CR 画像に対する関節リウマチの診断支援を目的とし，関節リウマチの特徴的な画像所見である骨粗鬆症および骨びらんの定量的診断法を提案した．

これらの目標を達成するため，CR 画像から骨粗鬆症の有効特徴量を用いた識別法，DCNN を用いた骨びらんの識別法，自動識別するためのセグメンテーション技術の開発および臨床的意義について考察を行う．

まず，第 2 章では，関節リウマチの進行により起こる全身性の骨粗鬆症を定量的に診断するため，踵骨 CR 画像を入力とした定量的診断法の開発を行った．提案手法は，骨構造の劣化を反映する有効特徴量を抽出することにより，病態早期の変化を抽出し，診断精度を向上させることを目的とした．提案手法では，図 2.1 に示す X 線画像上に網目状パターンとして描出される骨梁(線)成分が，骨粗鬆症の進行により委縮し，最終的に消失する特徴に着目し，骨梁(線)成分の形態情報および幾何学的形状から有効特徴量を計測することによる骨粗鬆症を定量的に診断する手法である．提案手法により計測される定量的指標は，フーリエ解析に基づくテクスチャ解析から計測される形態情報の指標である RMS 変動値，および幾何学的形状の定量的指標である骨梁の総面積および総延長である．計測された特徴量は，専門医の主観的評価を用いて検証した．その結果，提案手法により計測される特徴量は，図 2.16，図 2.18 および図 2.20 に示すように専門医の主観評価と高い相関を認め，骨萎縮の変化を検出し，その性質を定量的に評価できることを示した．提案手法は，読影が難しいとされる単純 X 線撮影から

得られる CR 画像を解析対象としたが、単純 X 撮影装置は、多くの施設に導入されているうえ、短時間で安価なコストで検査を施行することができる利点を有していることから、関節リウマチの評価以外に骨粗鬆症の集団検診に応用することも可能と考えられる。

第 3 章では、関節リウマチの病態早期に変化を生じる指骨の関節周囲に生じる局所性の骨粗鬆症を定量評価することで診断精度の向上を目的とし、手部 CR 画像から濃度特徴量解析を用いた定量的診断法を開発した。第 2 章で述べた骨粗鬆症は、全身性の疾患を評価する手法であるため、解析対象が骨代謝に敏感に反応する骨梁を多く含んだ海綿骨であるのに対し、指骨は骨梁構造が少なく第 2 章で提案した手法のみで指骨の関節周囲に生じる局所的な骨粗鬆症を評価することは困難である。この問題を解決するため、提案手法では、第 2 章で述べたフーリエ解析および線成分(骨梁)の抽出に加え、濃度ヒストグラム解析、濃度共起行列解析から 15 個の画像特徴量を計測し、主成分分析を用い、特徴次元の削減を行い 6 個の有効特徴量を局所的な骨粗鬆症を判定するための特徴量として採用した。最終的に、この 6 個の特徴量を二次識別器に入力し、骨粗鬆症の識別を行った。その結果、感度 88.9[%]、特異度 98.1[%]で良好な結果を得た。しかし、解析対象となる ROI 内に石灰化陰影や強いエッジ成分が含まれた場合、誤識別する例があった。従って、ROI がこのような陰影を含まないように設定するか、もしくは、排除するなどの改良が必要である。また、二次識別関数は、限られた学習データで識別関数を作成すると学習データに強く依存した関数となり、未知データに対する識別性能が低くなることがある。従って、識別性能を向上させるためには、大規模データベースによる学習用データの利用や SVM, ANN, DCNN などの他の識別法を検討する必要がある。

骨粗鬆症は、骨の境界で骨欠損を生じる骨びらんとは異なり、病態早期では視覚的に明らかな形態変化を生じないため、その発生場所や病変部と正常部の境界を捉えることが難しく、ROI の設定位置やサイズの決定が困難であることから、ROI の自動設定には至っていない。

しかし、第 2 章および第 3 章で述べた提案手法は、医師が判断に迷った箇所に手動で ROI を設定し、定量値を提示することで医師の診断を支援できると考えられる。これにより、主観的評価で生じるバラツキを小さくでき、診断精度の向上が期待できる。しかし、ROI のマニュアル設定は、医師の負担や ROI が設定されなかった領域の骨粗鬆症を見落とす可能性が考えられ、解剖学的な構造を考慮した位置に ROI を自動設定し、解析結果を提示する自動解析システムの開発が課題である。

第 4 章では、特徴量を用いて自動的に病変部を識別するため、解析対象のみを精度よく抽出するセグメンテーション技術の開発を行うことを目的とした。提案手法は、手部 CR 画像から各指骨領域の粗抽出後、その結果からサンプリングされた制御点から初期輪郭を設定し、MSGVF Snakes 法による詳細な指骨領域を抽出した。MSGVF の適用により、従来の GVF で問題であったノイズの影響を受けやすく、局所的なベクトル場を形成するという課題を排除でき、エッジに集中するベクトルの範囲を広くするため、大局的にベクトル場を形成することにより、Snakes における初期輪郭が抽出対象の輪郭と離れている場合にも対象の輪郭に収束し、ノイズの影響を受けず、正確に領域抽出を行うことができた。提案手法の有用性を検証するため、関節リウマチと診断された 13 症例に適用し、医師により手動で抽出された結果と比較した結果、一致率は平均 JSC が 73.1 ± 23.7 [%]であった。Mazzara ら [104] や Weltens ら [105] の報告によれば、臓器の手動セグメンテーションにおける医師間の変動は約 30 [%]程度あると報告され、提案法はその誤差内にあり、概ね良好な結果であるといえる。しかし、図 4.18 に示すように指骨の初期抽出である軟部陰影の除去や図 4.20 に示す関節面の分離の失敗する例がみられた。提案手法では、関節部分の強調画像に対し、X 軸方向の水平投影データの分布を考慮することにより、関節位置を推定するため、直線での分離を行う。しかし、この方法では抽出対象である注目指骨領域以外に、上下に隣接する他の指骨領域を誤って抽出する恐れがあるため、指骨間には濃度値の低い関節裂隙

の解剖学的特徴を関節分離に導入したが、病態の進行により関節付近のエッジおよび指骨間の領域が不明瞭になった症例では関節分離に失敗する例があった。実用化を考慮した場合、自動解析は必須条件であり、セグメンテーションによる指骨の抽出精度の向上は必要不可欠と考える。従って、軟部組織の除去や関節面の分離のさらなる改善を図るため、指節形状の要素の導入や他のセグメンテーション法の適用を検討する必要がある。

第5章では、骨びらんを自動検出することを目的とし、DCNNを応用した自動識別法の開発を行った。近年、一般画像認識の分野においてDCNNは、画像認識の性能においてこれまでの手法をはるかに上回る性能結果が多く報告されている[56]。医用画像分野においてもセグメンテーションや病変識別などに応用され、CAD開発への応用が期待されている。提案手法は、第4章で述べた手法にて抽出された解析対象骨(末節骨、中節骨、基節骨)の輪郭線上にROIを自動設定し、大量の一般画像データで学習されたAlexNetを利用し、骨びらん画像で再学習する転移学習により識別器を設計し、最終的に骨びらんの有無を識別する方法である。提案手法の有用性を36個の骨びらんを含む関節リウマチ患者30例に適用し検証した結果、 TPR が80.5[%]、 FPR が0.84[%]、偽陽性のROI数は1症例当たり3.3個であった。

本論文では、識別器にDCNNを応用することにより、骨びらんの特徴抽出が不要となり、画像データを直接学習することにより識別可能となる。従って、特徴抽出が困難とされる病変の検出に期待できるうえ、特徴量の計測にかかるコストを削減することが可能となる。しかし、識別能の高い識別器を設計するためには、可能な限り多くの学習用画像を必要とする。医用画像において、一般画像のようにラベル付きの教師画像を大量に収集することは困難であり、少ない学習データで識別器を設計した場合、過学習になることが懸念される。この問題を解決するため、本論文では、大量の一般画像データで学習されたAlexNetを用い、骨びらん画像で再学習する転移学習による識別器の設計や鏡像反転画像と回転(90°, 180°, 270°)処理した画像を学習デ

一タに追加する方法を導入したが，図 5.15(a)に示すような小さな骨びらんを正常と判断する偽陰性や同図(b)に示すような隣接する関節による凹形状を誤って骨びらんと判断する偽陽性の例があった．骨びらんの特徴は，図 5.13(b)に示すように骨破壊により骨表面が破壊され骨皮質の欠損が特徴であり，その大きさや濃度は様々である．従って，識別精度の高い識別器を設計するためには，様々なタイプの骨びらんを有する大量の学習データを用いて学習を行う必要がある．しかし，前述したように医用画像では，個人情報の問題や一般画像のように大量の診断付きの画像を収集することは困難である．加えて，本論文では専門医の同意に基づいて骨びらんの有無のラベル付けを行ったが，この方法は主観的な方法であり，人間が視覚的に捉えられる病変が対象となる．従って，より病態早期の変化をコンピュータが捉えていたとしても，誤識別として分類される可能性を含んでいる．より正確なラベル付けされた教師画像やテスト画像を用いるためには，組織学的な病理所見に基づき決定されることが望ましいが，対象となる患者は生体であることを考えれば不可能に等しい．この点は，人体を対象とした研究のリミテーションとも言える．一方，DCNNによる画像認識に関する研究の進歩は目覚ましく，最新の研究では，少ない教師画像でも高い識別性能を持つ，FDCNet[63]，Brain Intelligence 学習モデル[64]および敵対的学習[65]などの新しい手法も報告されている．従って，他のネットワークの導入や，より多くの正確なラベル付き学習データによる学習を検討する必要がある．

今後，実用化を目指すためには，セグメンテーション精度や識別精度の改善が必要であり，さらなる研究を進めると共に，臨床的有用性を様々な観点から検証する必要がある．これらは今後の課題である．

第7章 結論

関節リウマチは、あらゆる年齢で起こる慢性、自己免疫性、炎症性の関節疾患で難治性の疾患の一つである。関節リウマチは、一度発症すると完治することは困難で、病態の進行により関節破壊が起こり、日常生活に重篤な支障を来し、患者のQOLを著しく阻害する。そのため、その治療方法は、疼痛除去が主な目的で、関節破壊の進行を抑制することは不可能と考えられてきた。

近年、生物的製剤などの新薬の開発により、病態早期に治療介入を行えば関節破壊の進行を抑制できることが示され、関節リウマチの早期発見、早期治療が臨床上、重要課題となっている。

関節リウマチの診断には、単純X線写真やMRIなどが用いられている。単純X線写真は、いかなる施設でも容易に検査可能である点、多くの関節を評価できる点および低コストである点から、従来より関節リウマチの評価に用いられている。米国リウマチ学会および欧州リウマチ学会の国際勧告によれば、X線写真を用いた画像診断は骨の損傷を検出する重要な方法であり、関節リウマチの診断、経過観察および治療効果判定の基準法として推奨されている。X線写真における関節リウマチの主要な所見は、骨構造の破壊を反映する骨びらん、関節裂隙の狭小化および関節周囲の骨粗鬆症である。これらの画像所見を評価する方法として、日常診療ではLarsen分類、Sharp分類によるスコアリングする方法が用いられている。しかし、これらの方法は、手および足のX線写真上のすべての関節の評価を必要とするため、時間を要するうえ、病態の変化が小さなことが多く、その変化を見つけることが難しく、読影による評価のバラツキが大きなことが問題となっている。このような背景から、関節リウマチの定量的評価のためのコンピュータシステムの開発は、臨床診療において望まれている。

本論文では、コンピュータによる関節リウマチの診断を支援するための、画像解析法を用いた定量的な自動解析法の開発を目的としたCADシステムの開発を目標に、骨粗鬆症の定量的解析法と骨びらんの

自動識別法の画像診断支援技術の開発を行った。

骨粗鬆症は、関節リウマチの特徴である骨の構造変化を示す重要所見である。骨構造の劣化は骨破壊の予測因子でもあり、骨全体、あるいは関節周囲に生じる。骨びらんは、関節リウマチの活性を示唆する重要所見である。従って、関節リウマチの診断、経過観察および治療効果判定には、骨粗鬆症と骨びらんの両方の評価が必要となる。

本論文では、全身性および局所性の骨粗鬆症を定量評価するために特徴量解析を用い、定量的診断法の開発を行った。第2および3章で述べたように骨粗鬆症を評価は、骨構造の劣化を捉えるため骨構造を成す骨梁や骨量を反映する X 線吸収を表す濃度情報から、画像特徴量を計測する定量的診断法を開発した。提案法は、解析対象となる骨上に手動で ROI を設定し、ROI 内の網目状パターンとして描出される骨微細構造である骨梁(線)成分の形態情報と X 線吸収を表す濃度情報を定量化するため、フーリエ解析や濃度共起行列を用いたテクスチャ解析および線強調フィルタを用いた幾何学的形状解析により、骨粗鬆症評価のための画像特徴量を求める手法である。特に、骨梁の幾何学的形状解析では、三次元的な構造からなる骨梁の重なりを X 線画像上のコントラストとして捉え、図 2.13 に示すように多重閾値を用いて閾値と画像特徴量の関係を表したグラフ下の面積を計測し、最終的な画像特徴量とする考えを導入することにより、閾値の設定を不要とした。これらの技術を臨床画像に適用した結果、提案手法より計測された画像特徴量は、専門医の診断結果と良く一致し、骨粗鬆症の有無を判別でき定量的評価法として有用であることを明らかにした。また、骨粗鬆症の評価には、骨梁と呼ばれる線成分の破壊の程度を計測することが必要なことから、提案した特徴量は CT や MRI と行った他の医用画像の画像解析に対しても応用が期待できる。

次に、骨びらんの自動識別を目的とし、MSGVF Snakes によるセグメンテーション技術と DCNN に基づく識別技術の開発を行った。骨びらんは、指骨の境界付近に骨欠損像として観察される。この特徴に着目し、本論文では第4章で述べた指骨のセグメンテーション技術によ

り指骨を抽出し、指骨の境界に ROI を自動で設定し、得られた ROI 画像を第 5 章で述べた DCNN を用いた識別器を設計し、骨びらの識別を行った。指骨の自動抽出により ROI の自動設定が可能となり、医師の負担が軽減されるとともに、手動設定により生じる病変の見落としの削減が期待できる。これまでに、病変を識別する方法として、従来より LDA, ANN, および SVM などの分類器が多く用いられてきた。しかしながら、これらの方法は、病変を識別するための有効な特徴量の計測を必要とするため、有効特徴の選定が課題であった。本論文では、特徴抽出に転移学習した DCNN を用いることにより、この問題を解決した。提案手法を 30 症例に適用した結果、先行研究である Langs ら[51]の結果や Aoki ら[134]の報告した医師の検出感度より高い結果を示し、提案手法が骨びらの識別に有用であることを明らかにした。

近年、関節リウマチの画像診断は、超音波や MRI など新しい画像診断機器などを用いた評価法の発展が著しい。しかし、簡便性、経済性、経過観察などの点から、単純 X 線写真による評価が今でもスタンダードな検査方法であることは変わりなく、さらに関節破壊の阻止が現実的な治療目標となった現在、X 線写真における評価の重要性はますます高くなっている。しかし、その病態診断は、依然医師の主観評価に頼っているのが現状で、読影の難しい X 線写真における病態検出の感度は、MRI より低いことが知られている。従って、医師の診断を支援する診断精度の高い定量的評価法の確立は急務であり、適切な医療を提供するためにも臨床上の重要課題である。

最後に、これまでの研究成果が、関節リウマチ診断の一助となり、関節リウマチ患者の予後改善のため、より診断精度の高い CAD システムの開発に少しでも貢献できることを期待する。

参考文献

- [1] 富川盛雅 他, “消化器外科領域におけるコンピュータ支援技術の現況”, 日本コンピュータ外科学会誌, Vol.18, No.3, pp.165-167(2016).
- [2] 中村亮一 他, “手術ロボット・マニピュレータの研究開発動向”, 日本コンピュータ外科学会誌, Vol.18, No.3, pp.139-142(2016).
- [3] 中村亮一, “術中画像処理”, *Medical Imaging Technology*, Vol.35, No.1, pp.29-34(2017).
- [4] 甲能直幸 他, “頭頸部癌に対する低侵襲治療の新展開”, 日本耳鼻咽喉科学会会報, Vol.118, No.4, pp.395-403(2015).
- [5] 加藤透 他, “放射線治療を含む術前治療後に切除した門脈腫瘍栓合併肝細胞癌 (18cm) の 1 例”, 日本臨床外科学会雑誌, Vol.77, No.9, pp.2276-2282(2016).
- [6] 臼井桂介 他, “適応的放射線治療のための CBCT 画像を用いた放射線治療計画の評価”, *Medical Imaging Technology*, Vol.31, No.4, pp.231-239(2013).
- [7] 西谷弘, “膨大なデータに振り回されている診療現場の視点から”, *Medical Imaging Technology*, Vol.25, No.2, pp.75-78(2007).
- [8] ML. Giger, “Computer-aided diagnosis, in Syllabus: A Categorical Course in Physics. Technical Aspects of Breast Imaging”, *RSNA*, pp.283-298(1993).
- [9] K. Suzuki et al., “False-positive reduction in computer-added diagnostic scheme for detecting nodules in chest radiographs by means of massive neural networks”, *Academic Radiology*, Vol.12, No.2, pp.191-201(2005).
- [10] 武尾英哉, “CR 画像を対象とした乳がん候補陰影検出システム”, 医用画像情報学会雑誌, Vol.21, No.1, pp.72-78(2004).
- [11] 加野亜紀子, “乳がんの画像診断を支援するコンピュータ自動解析システムの開発”, 医用画像情報学会雑誌, Vol.21, No.1, pp.79-83(2004).

- [12] K. Ashizawa et al., “Artificial neural networks in chest radiography: application to the differential diagnosis of interstitial lung disease”, *Academic Radiology*, Vol.6, No.1, pp.2-9 (1999).
- [13] T. Ishida et al., “Computerized analysis of interstitial disease in chest radiographs: Improvement of geometric-pattern feature analysis”, *Medical Physics*, Vol.24, No.6, pp.915-924(1997).
- [14] 山下泰生 他, “MR 脳血流マップ画像を用いたアルツハイマー病の鑑別支援システムの開発”, 医用画像情報学会雑誌, Vol.28, No.3, pp.72-78 (2011).
- [15] 内山良一, “脳血管疾患のためのコンピュータ支援診断”, 医用画像情報学会雑誌, Vol.31, No.2, pp.23-27(2014).
- [16] 渡辺恵人 他, “領域拡張法を用いた多時相腹部 X 線 CT 像からの肝臓領域自動抽出手順”, コンピュータ支援画像診断学会論文誌, Vol.7, No.4-4, pp.59-66(2003).
- [17] 北川輝彦 他, “体幹部非造影 X 線 CT 画像における肝臓アトラスの構築とその肝臓自動抽出法への応用”, 電子情報通信学会論文誌 D, Vol.91, No.7, pp.1837-1850(2008).
- [18] K. Suzuki et al., “Mixture of expert 3D massive-training ANNs for reduction of multiple type of false positives in CAD for detection of polyps in CT colonography”, *Medical Physics*, Vol.35, No.2, pp.694-703(2008).
- [19] 神谷直希 他, “体幹部 CT 画像における筋線維の走行に基づく腸骨格の自動認識法の開発”, 電子情報通信学会技術研究報告, Vol.114, No.482, pp.63-66(2015).
- [20] 平田信太郎 他, “2. X 線による関節破壊評価”, 日本内科学会雑誌, Vol.101, No.10, pp.2893-2898(2012).
- [21] 佐川昭 他, 手のリウマチ画像診断, シュプリンガーフェアラーク, pp.1-9(2005).
- [22] 山村昌弘, “関節リウマチの新しい薬物治療”, 信州医学雑誌, Vol.51, No.6, pp.391-399(2003).

- [23] 天野宏一, “2. 抗リウマチ薬 2) 生物学的製剤”, 日本内科学会雑誌, Vol.101, No.10, pp.2880-2885(2012).
- [24] PT. Fan et al., “The use of biological agents in the treatment of rheumatoid”, *Ann. Acad. Med. Singapore*, Vol.36, No.2, pp.128-134(2007).
- [25] D. van der Heijde et al., “Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: experience from the TEMPO study”, *Arthritis Rheum.*, Vol.52, No.1, pp. 49-60 (2005).
- [26] A. Larsen et al., “Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films”, *Acta Radiol. Diagn. (Stockh).*, Vol. 18, No. 4, pp. 481-491(1977).
- [27] JT. Sharp et al., “Reproducibility of multiple-observer scoring of radiologic abnormalities in the hands and wrists of patients with rheumatoid arthritis”, *Arthritis Rheum.*, Vol. 28, No. 1, pp. 16-24(1985).
- [28] JT. Sharp et al., “Variability of precision in scoring radiographic abnormalities in rheumatoid arthritis by experienced readers”, *The Journal of Rheumatology*, Vol.31, No.6, pp.1062-1072 (2004).
- [29] K. Simonyan et al., “Very deep convolutional networks for large-scale image recognition”, *arXiv preprint arXiv*: pp.1409-1556 (2014).
- [30] 神畷敏弘, 深層学習, 近代科学社, pp.153-188(2015).
- [31] A. Consensus, “Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis”, *Am. J. Med.*, Vol.94, No.6, pp.646-650(1993).
- [32] 宮村季浩 他, “X 線画像の空間周波数解析パワースペクトルを用いた骨構造定量化の試み”, 日本老年医学会雑誌, Vol.38, No.5, pp.674-677(2001).
- [33] 高橋英治 他, “胸部マルチスライス CT 画像を用いた骨粗鬆症診断支援システム”, 電子情報通信学会論文誌 D, Vol.96, No.4, pp.892-900 (2013).

- [34] 近藤裕二 他, “腰椎デジタル X 線画像の空間周波数解析とクラスター分析による骨粗鬆化分類法”, *生体医工学*, Vol.46, No.4, pp.465-470(2008).
- [35] 小島清嗣 他, 画像解析テキスト改訂第 3 版, 羊土社, pp.147-163(2006).
- [36] CL. Benhamou et al., “Fractal Analysis of Radiographic Trabecular Bone Texture and Bone Mineral Density: Two Complementary Parameters Related to Osteoporotic Fractures”, *Journal of Bone And Mineral Research*, Vol.16, No.4, pp.697-704(2001).
- [37] P. Bird et al., “Training and calibration improve inter-reader reliability of joint damage assessment using magnetic resonance image scoring and computerized erosion volume measurement”, *The Journal of Rheumatology*, Vol.32, No.8, pp.1452-1458(2005).
- [38] M. Kass et al., “Active Contour Models”, *International Journal of Computer Vision*, Vol.1, No.4, pp.321-331(1988).
- [39] T. McInerney et al., “T-Snakes: Topology adaptive snakes”, *Medical Image Analysis*, Vol 4, pp.73-91(2000).
- [40] A. Yezzi et al., “A Geometric Snake Model for Segmentation of Medical Imagery”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol.16, No.2, pp.109-209(1997).
- [41] C. Xu et al., “Snakes, Shapes, and Gradient Vector Flow”, *IEEE Transactions on Image Processing*, Vol.7, No.3, pp.359-369(1998).
- [42] J. Tang et al., “Vessel Boundary Tracking for Intravital Microscopy Via Multiscale Gradient Vector Flow Snakes”, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol.51, No.2, pp.316-324 (2004).
- [43] S. Osher et al., “Fronts Propagation with Curvature Dependent Speed : Algorithms Based on Hamilton-Jacobi Formulations”, *J. A. Journal of Computational Physics*, Vol.79, No.1, pp.12-49(1988).

- [44] L. Geo et al., “Automatic liver segmentation technique for three-dimensional visualization of CT data”, *Radiology*, Vol.201, No.2, pp.359-364(1996).
- [45] H. Lamecker et al., “Automatic segmentation of the liver for preoperative planning of resections”, *Studies in Health Technology And Informatics*, Vol.94, pp.171-173(2003).
- [46] 一杉剛志 他, “Level set method を用いた肝臓領域抽出手法の開発と評価”, コンピュータ支援画像診断学会論文誌, Vol.7, No.4-2, pp.1-9(2003).
- [47] X. Zhou et al., “Construction of a probabilistic atlas for automated liver segmentation in non-contrast torso CT images”, *CARS 2005*, Vol.1281, pp.1169-1174(2005).
- [48] F. Liu et al., “Liver segmentation for CT images using GVF snake”, *Medical Physics*, Vol.32, No.12, pp.3699-3706(2005).
- [49] ツァガン・バイガルマ 他, “3次元可変形状モデルによる腹部CT像からの腎臓領域抽出法の開発”, 電子情報通信学会論文誌 D-II, Vol.85, No.1, pp.140-148(2002).
- [50] H. Arimura et al., “Automated method for identification of patients with Alzheimer’s disease based on three-dimensional MR images”, *Academic Radiology*, Vol.15, No.3, pp.274-284(2008).
- [51] G. Langs et al., “Automatic quantification of joint space narrowing and erosions in rheumatoid arthritis”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol.28, No.1, pp.151-164(2009).
- [52] 石井健一郎, わかりやすいパターン認識, オーム社, pp.49-71(2000).
- [53] 浜本義彦, 統計的パターン認識入門, 森北出版株式会社, pp.12-47(2009).
- [54] 萩原将文, ニューロ・ファジィ・遺伝的アルゴリズム, 産業図書, pp.17-73(2007).

- [55] 藤田広志 他, 実践 医用画像解析ハンドブック, オーム社, pp.271-276(2012).
- [56] A. Krizhevsky et al., “Imagenet classification with deep convolutional neural networks”, *Advances in Neural Information Processing Systems*, Vol.25, pp.1097-1105(2012).
- [57] A. Teramoto et al., “Automated detection of pulmonary nodules in PET/CT images: Ensemble false-positive reduction using a convolutional neural network technique”, *Medical Physics*, Vol.43, No.6, pp.2821-2827(2016).
- [58] Y. Miki et al., “Classification of teeth in cone-beam CT using deep convolutional neural network”, *Computers in Biology And Medicine* 80, pp.24-29(2017).
- [59] SJ. Pan et al., “A survey on transfer learning”, *IEEE Trans. Knowl. Data Eng.*, Vol.22, No.10, pp.1345-1359(2010).
- [60] H. Shouno et al., “A transfer learning method with deep convolutional neural network for diffuse lung disease classification”, *International Conference on Neural Information Processing*. Springer, Cham, pp.199-207(2015).
- [61] Z. Gao et al., “Hep-2 cell image classification with deep convolutional neural networks”, *IEEE Journal of Biomedical And Health Informatics*, Vol.21, No.2, pp.416-428 (2017).
- [62] A. Esteva et al., “Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks”, *Nature* 542.7639, pp.115-118 (2017).
- [63] H. Lu et al., “FDCNet: filtering deep convolutional network for marine organism classification”, *Multimedia Tools And Applications*, pp.1-14(2017).
- [64] H. Lu et al., “Brain Intelligence: Go beyond artificial intelligence”, *Mobile Networks And Application*, pp.1-10(2017).

- [65] L. He et al., “Unsupervised cross-modal retrieval through adversarial learning”, *Multimedia AND Expo (ICME) 2017 IEEE International Conference on. IEEE*, pp.1153-1158(2017).
- [66] 折茂肇, “原発性骨粗鬆症の診断基準”, *Osteoporosis Japan*, Vol.9, No.1, pp.9-14(2001).
- [67] 山崎薫, “骨塩定量法 Dual energy X-ray absorptiometry (DXA)”, *整形外科*, Vol.43, No.8, pp.1126-1132(1992).
- [68] 福永仁夫 他, “DEXA(Dual Energy X-ray Absorptiometry)法”, *臨床放射線*, Vol.35, pp.41-48(1990).
- [69] Fukunaga et al., “Determination of vertebral bone mineral density with new dual energy X-ray absorptiometry using multiple detectors: fundamental studies”, *Radiation Medicine*, Vol.10, No.1, pp.39-43 (1992).
- [70] JH. Kinney et al., “In Vivo three-dimensional microscopy of trabecular bone”, *Journal of Bone And Mineral Research*, Vol.10, No.2, pp.264-270(1995).
- [71] HK. Genant et al., “Advanced imaging of bone macro and micro structure”, *Bone*, Vol.25, No.1, pp.149-152(1999).
- [72] 伊東昌子, “マイクロ CT 法による骨構造解析”, *日本臨床*, Vol.56, No.6, pp.126-132(1998).
- [73] HK. Genant et al., “Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art”, *Journal of Bone AND Mineral Research*, Vol.11, No.6, pp.707-730(1996).
- [74] S. Majumdar et al., “A review of the recent advance in magnetic resonance imaging in the assessment of osteoporosis”, *Osteoporosis International*, Vol.5, No.2, pp.79-92(1995).
- [75] HW. Chung et al., “Quantitative analysis of trabecular microstructure by 400 MHz nuclear magnetic resonance imaging”, *Journal of Bone AND Mineral Research*, Vol.10, No.5, pp.803-811(1995).
- [76] 田村秀行, *コンピュータ画像処理*, オーム社, pp.219-220(2002).

- [77] 長尾真, デジタル画像処理, 近代科学社, pp.437-443(1978).
- [78] 桂川茂彦 他, “デジタル胸部写真における間質性肺疾患のコンピュータ支援診断”, 臨床放射線, Vol.36, No.7, pp.805-812(1991).
- [79] 桂川茂彦, 医用画像情報学, 南山堂, pp.203-206(2002).
- [80] 内田勝, デジタル放射線画像, オーム社, pp.182-184 (1998).
- [81] 桂川茂彦, “コンピュータ支援診断システムにおける画像処理技術”, 日本放射線技術学会誌, Vol.49, No.6, pp.833-832(1993).
- [82] 八木伸行 他, C言語で学ぶ実践画像処理, オーム社, pp.51-54 (1992).
- [83] 長尾真, デジタル画像処理, 近代科学社, pp.412-413(1978).
- [84] DB. Kimmel et al., “A comparison of iliac bone histomorphometric data in post-menopausal osteoporotic and normal subjects”, *Bone And Mineral*, Vol.11, No.2, pp.217-235(1990).
- [85] 桂川茂彦, 医用画像処理学, 南山堂, pp.145-148(2002).
- [86] M. Ito et al., “Trabecular texture analysis of CT images in the relationship with spinal fracture”, *Radiology*, Vol.194, No.1, pp.55-59(1995).
- [87] 高田政彦 他, “マルチスライスCTの画像データを用いたヒト腰椎インビボ3次元骨梁構造解析: インビトロにおける再現性の検討”, 日本骨形態計測学会雑誌, Vol.13, No.1, pp.51-55(2003).
- [88] FW. Wehrli et al., “Osteoporosis clinical assessment with quantitative MR imaging in diagnosis”, *Radiology*, Vol.196, No.3, pp.631-41(1995).
- [89] 石井清一 他, 標準整形外科学, 医学書院, pp.188-196(2002).
- [90] 清水雅人, “超解像手法の適用によるレントゲン画像の高精細化とその応用”, 情報科学技術フォーラム講演論文集, Vol.14, No.2, pp.385-386 (2015).
- [91] 内田勝, デジタル放射線画像, オーム社, pp.79-80(1998).
- [92] 李鎔範, “CAD 基礎 : 4.特徴量分析に必要な基礎技術”, 日本放射線技術学会雑誌, Vol.64, No.8, pp.1000-1008(2008).

- [93] 酒井幸市, 画像処理とパターン入門, 森北出版株式会社, pp.113-119(2006).
- [94] 石井健一朗, わかりやすいパターン認識, オーム社, pp.99-102(2000).
- [95] 浜本義彦, 統計的パターン認識入門, 森北出版株式会社, pp.51-52(2009).
- [96] PA. Lachenbruch et al., “Estimation of error rates in discriminant analysis”, *Technometrics*, Vol.10, No.1, pp.1-11(1968).
- [97] 村上誠一 他, “CR (computed radiography) 踵骨画像を用いた骨粗鬆症の新しい評価法”, 日本放射線技術学会雑誌, Vol.59, No.10, pp.1285-1294(2003).
- [98] AJ. Ramme et al., “Semi-automated Phalanx Bone Segmentation Using the Expectation Maximization Algorithm”, *Journal of Digital Imaging*, Vol.22, No.5, pp.483-491(2009).
- [99] 小畑, モルフオロジー, コロナ社, pp.12-104(1996).
- [100] 田村, コンピュータ画像処理, オーム社, pp.140-153(2002).
- [101] 奥富 他, デジタル画像処理, 画像情報教育振興協会, pp.119-120(2006).
- [102] 石田 他, C 言語で学ぶ医用画像処理, オーム社, pp.89-96(2006).
- [103] M. Unser et al., “B-Spline Signal Processing Part1-theory”, *IEEE Transaction on Signal Processing*, Vol.41, No.2, pp.821-832(1993).
- [104] GP. Mazzara et al., “Brain tumor target volume determination for radiation treatment planning through automated MRI segmentation”, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol.59, No.1, pp.300-312(2004).
- [105] C. Weltens et al., “Interobserver variations in gross tumor volume delineation of brain tumors on computed tomography and impact of magnetic resonance imaging”, *Radiotherapy Oncology*, Vol.60, No.1, pp.49-59(2001).

- [106] D. Aletaha et al., “2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative”, *Arthritis & Rheumatology*, Vol.62, No.9, pp.2569-2581(2010).
- [107] RE. Schapire et al., “Improved boosting algorithms using confidence-rated predictions”, *Machine Learning*, Vol.37, No.3, pp.297-336(1999).
- [108] ML. Giger et al., “Computerized analysis of lesions in US images of the breast”, *Academic Radiology*, Vol.6, No.11, pp. 665-674(1999).
- [109] M. Aoyama et al., “Automated computerized scheme for distinction between benign and malignant solitary pulmonary nodules on chest images”, *Medical Physics*, Vol.29, No.5, pp.701-708(2002).
- [110] L. Zhao et al., “False positive reduction for lung nodule CAD using support vector machines and genetic algorithms”, *International Congress Series*, Vol.1281, pp1109-1114(2005).
- [111] M. Kuwahara et al., “Classification of patterns for diffuse lung diseases in thoracic CT images by adaboost algorithm”, *SPIE Medical Imaging. International Society for Optics AND Photonics*, Vol.7260, pp.726037-1 -726037-8(2009).
- [112] J. Stallkamp et al., “The German traffic sign recognition benchmark: a multi-class classification competition”, *Neural Networks (IJCNN), The 2011 International Joint Conference on. IEEE*, pp.1453-1460 (2011).
- [113] D. Ciregan et al., “Multi-column deep neural networks for image classification”, *Computer Vision AND Pattern Recognition (CVPR), 2012 IEEE Conference on IEEE*, pp. 3642-3649 (2012).
- [114] HR. Roth et al., “Anatomy-specific classification of medical images using deep convolutional nets”, *Biomedical Imaging (ISBI), 2015 IEEE 12th International Symposium on IEEE*, pp.101-104 (2015).
- [115] M. Eshghi et al., “Comparison of the Deep-Learning-Based Automated Segmentation Methods for the Head Sectioned Images of the Virtual Korean Human Project”, *arXiv preprint arXiv: 1703.04967* (2017).

- [116] P. Moeskops et al., “Automatic segmentation of MR brain images with a convolutional neural network”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol.35, No.5, pp.1252-1261 (2016).
- [117] S. Pereira et al., “Brain tumor segmentation using convolutional neural networks in MRI images”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol.35, No.5, pp. 1240-1251(2016).
- [118] TA. Ngo et al., “Combining deep learning and level set for the automated segmentation of the left ventricle of the heart from cardiac cine magnetic resonance”, *Medical Image Analysis*, Vol.35, pp.159-171(2017).
- [119] S. Miao et al., “A CNN regression approach for real-time 2D/3D registration”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol.35, No.5, pp.1352-1363(2016).
- [120] M. Anthimopoulos et al., “Lung pattern classification for interstitial lung diseases using a deep convolutional neural network”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol.35, No.5, pp.1207-1216(2016).
- [121] HR. Roth et al., “Improving computer-aided detection using convolutional neural networks and random view aggregation”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol.35, No.5, pp.1170-1181(2016).
- [122] Q. Dou et al., “Automatic detection of cerebral microbleeds from MR images via 3D convolutional neural networks”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol.35, No.5, pp.1182-1195(2016).
- [123] J. Jiang et al., “Medical image analysis with artificial neural networks”, *Computerized Medical Imaging AND Graphics*, Vol.34, No.8, pp.617-631 (2010).
- [124] 鈴木聡志 他, “びまん性肺疾患識別における Deep Convolutional Neural Network 特徴の解析 (ニューロコンピューティング)”, 電子情報通信学会技術研究報告, 信学技報, Vol.115, No.111, pp.1-6(2015).

- [125] C. Szegedy et al., “Going deeper with convolutions”, *Proceedings of The IEEE Conference on Computer Vision AND Pattern Recognition*, pp.1-9(2015).
- [126] 岡谷貴之, 深層学習, 講談社, pp.88-110 (2015).
- [127] 八木康史, CVIM チュートリアルシリーズ コンピュータビジョン最先端ガイド 6, アドコム・メディア株式会社, pp.94-96(2010).
- [128] 岡谷貴之, 深層学習, 講談社, pp.23-54 (2015).
- [129] N. Srivastava et al., “Dropout: a simple way to prevent neural networks from overfitting”, *Journal of Machine Learning Research*, Vol.15, No.1, pp.1929-1958 (2014).
- [130] Y. Bar et al., “Deep learning with non-medical training used for chest pathology identification”, *Proc. SPIE.*, Vol.9414, pp.94140V (2015).
- [131] Y. Bar et al., “Chest pathology detection using deep learning with non-medical training”, *Biomedical Imaging (ISBI), 2015 IEEE 12th International Symposium on. IEEE*, pp. 294 - 297 (2015).
- [132] Caffe, <http://caffe.berkeleyvision.org/>
- [133] 藤田広志 他, 実践 医用画像解析ハンドブック, オーム社, pp.584-594(2012).
- [134] T. Aoki et al., “Tomosynthesis of the wrist and hand in patients with rheumatoid arthritis, comparison with radiography and MRI”, *American Journal of Roentgenology*, Vol.202, No.2, pp.386-390 (2014).
- [135] Z. Yan et al., “Multi-instance deep learning: Discover discriminative local anatomies for bodypart recognition”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol.35, No.5, pp.1332-1343(2016).

謝辞

本研究の遂行にあたり，数多くの助言，ご指導を賜りました本学大学院工学研究院金亨燮教授に心より感謝いたします。

また，論文の推敲並びにご指導を賜りました本学大学院工学研究院の芹川聖一教授，黒木秀一教授，タンジュークイ准教授に感謝の意を表します。

また，陸慧敏助教をはじめ本学大学院工学研究院機械知能工学科知能制御工学教室の先生方には，日頃よりご鞭撻を賜りました。謹んで諸先生方に感謝の意を表します。

本研究で医学的な情報を提供並びに多大なるご助言を賜りました産業医科大学病院の興梶征典教授，青木隆敏准教授，大学院進学並びに研究にご協力をいただきました小川正人技師長，二神恵津朗主任に感謝いたします。

最後に，本研究においてご協力いただきました金研究室およびタン研究室の卒業生，在学生の方々並びに，これまで支えてくれた家族に心からお礼申し上げます。

付録

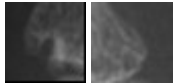
本論文における骨びらんの自動識別法の検証に用いた 30 症例の手部 CR 画像と骨びらんの識別結果の ROI 画像を以下に示す.

ここで, TP(Ture Positive)は骨びらんを正しく異常と識別し, FN(False Negative)は骨びらんを誤って正常と識別したことを示す.

症例 1



TP



症例 2



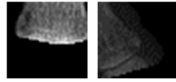
TP



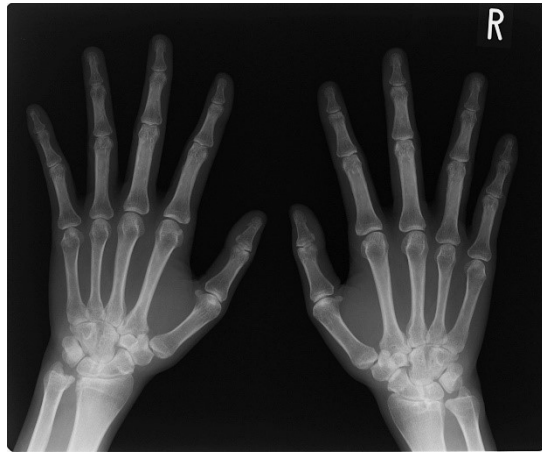
症例 3



TP



症例 4



FN



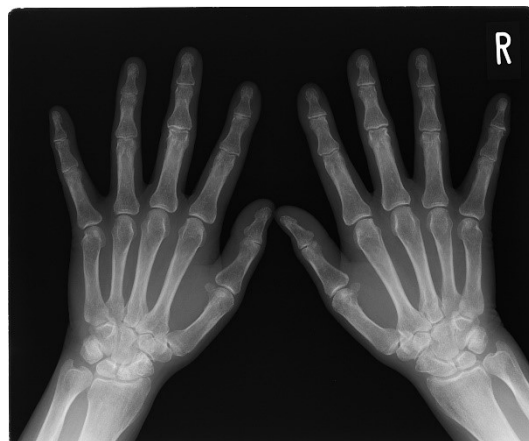
症例 5



TP



症例 6



TP



症例 7



TP



症例 8



TP



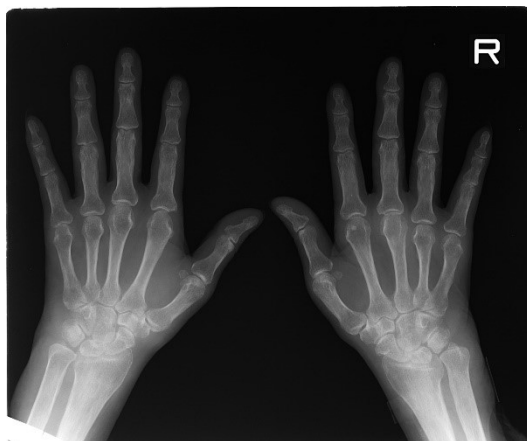
症例 9



TP



症例 10



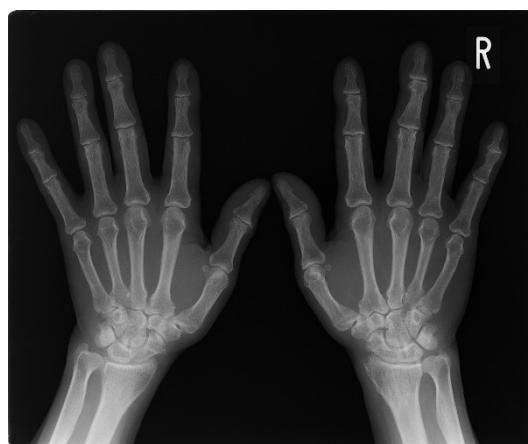
TP



症例 11



症例 12



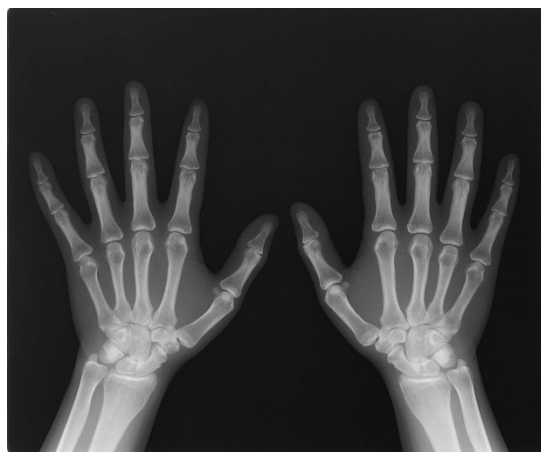
症例 13



TP



症例 14



FN



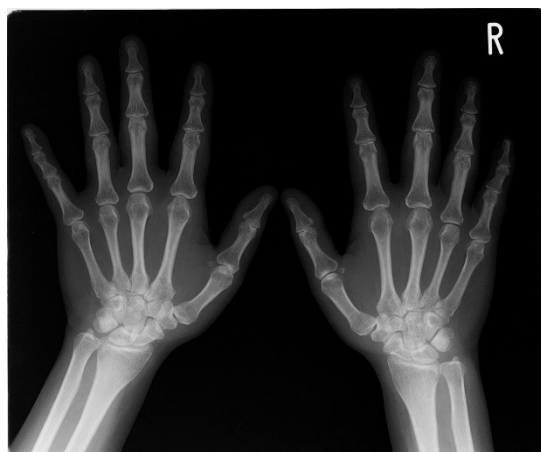
症例 15



TP



症例 16



TP



症例 17



TP



症例 18



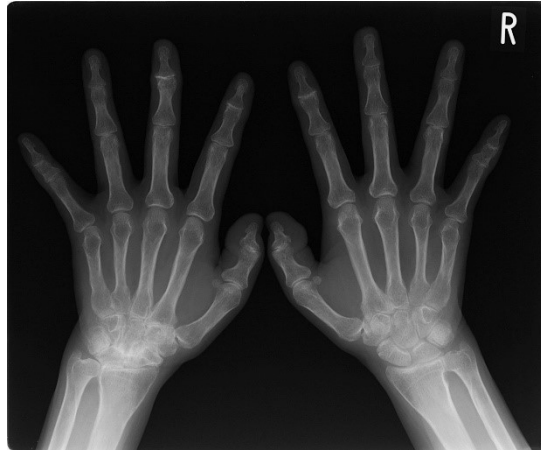
TP



FN



症例 19



TP



FN



症例 20



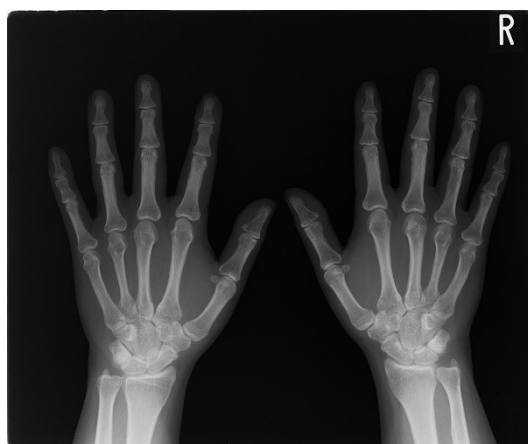
FN



症例 21



症例 22



症例 23



症例 24



症例 25



TP



FN



症例 26



TP



症例 27



TP



症例 28



TP



症例 29 骨びらんなし



症例 30 骨びらんなし

